

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG EINER NEUEN
ZENTRAL-ANALEPTISCH WIRKENDEN SUBSTANZ Hpt 430
(Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim)
AUF DEN KREISLAUF UND SPIROMETRISCH ERFASSBARE
ATEMGRÖSSEN BEIM MENSCHEN

von

FRIEDRICH KUHN

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0034

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG EINER NEUEN
ZENTRAL-ANALEPTISCH WIRKENDEN SUBSTANZ Hpt 430
(Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim)
AUF DEN KREISLAUF UND SPIROMETRISCH ERFASSBARE
ATEMGRÖSSEN BEIM MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

FRIEDRICH KUHN

aus Penig/Sachsen

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. K. Thomsen

Referent: Professor Dr. med. H. Spitzbarth

Korreferent: Professor Dr. med. R. Duesberg

Tag der mündl. Prüfung: 22. Februar 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung

- 1) Historisches über Analeptica und deren allgemeine
pharmakologische Wirkung auf Tier und Mensch 1
- 2) Analeptische Wirkung der Substanz Hpt 430 beim Tier ... 3

B. Experimenteller Teil

- 1) Methodik und Versuchsanordnung 5
- 2) Ergebnisse
 - I. Ventilationsgrößen bei Gesunden und Kranken nach
unterschiedlicher Applikation von Hpt 430 8
 - II. Kreislaufwirkungen von Hpt 430 intravenös
bei gesundem Probanden 15
 - III. Wirkung von Hpt 430 intravenös in der Barbituratnarkose 16
 - IV. Wirkung von Hpt 430 bei verschiedener Applikationsart
nach Atemdepression durch Morphin 20

C. Diskussion 27

D. Zusammenfassung 31

E. Literaturverzeichnis 32

EINLEITUNG

Bis in die zwanziger Jahre war der Kampfer die einzige Substanz, welche wegen ihrer analeptischen Wirkung zur Behebung zentraler Atemstörungen Anwendung fand. Mangelhafte Wasserlöslichkeit zwang dabei zur Verwendung von Öllösungen und damit zur subkutanen oder intramuskulären Injektion, wobei der unsichere und späte Zeitpunkt des Wirkungseintritts, die Schwierigkeit der Injektion des Öls und die Ungenauigkeit der Dosierung störend waren. Erscheinungen der Überdosierung kamen allerdings kaum vor; denn die Resorption aus öliger Lösung erfolgt langsam, und ein wirksamer Depoteffekt blieb im Grunde genommen nicht erhalten (R.SCHOEN).

Neben dem Kampfer kam als überlegenes Ersatzmittel dann ein synthetisches Analepticum zur Anwendung, das sich in seinem chemischen Aufbau eng an die Struktur des Kampfers anschließt, also ebenfalls zur Terpengruppe gehört. Dieses als Hexeton eingeführte Präparat ist isomer mit Kampfer und als Terpenabkömmling durch geringe Wasserlöslichkeit charakterisiert. Immerhin war ein wesentlicher Fortschritt für die Kampfertherapie mit der Entdeckung verbunden, daß das von KNOEVENAGEL zuerst synthetisch gewonnene Hexeton durch hydropische Salze organischer Säuren, z.B. Natriumsalizylat, ausreichend in Lösung gebracht werden konnte. Seine Wirkung ist stärker und anhaltender, entspricht aber im wesentlichen der des Kampfers.

Weitere Entdeckungen neuer Mittel mit starker analeptischer, kampferartiger Wirkung folgten; chemisch waren sie dem echten Kampfer nicht vergleichbar. Sie waren völlig wasserlöslich und leicht resorbierbar, aber von unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, so daß sich zwangsläufig die Frage erhob, was eigentlich zentrale Analeptica sind und wo die jeweiligen Angriffspunkte liegen.

Es gibt zahlreiche Substanzen mit zentral erregenden Wirkungen, welche therapeutisch einen großen Wert besitzen. Verminderte Funktionen des zentralen Nervensystems können somit wesentlich verbessert werden, wobei sich die Wirkung der Substanzen entweder auf ganz bestimmte Bezirke wie Atemzentrum, Vasomotorenzentrum und Großhirnrinde erstrecken oder auch auf das gesamte Zentralnervensystem. Zentral erregende Substanzen können in hohen Dosen zu Krämpfen führen; man hat sie deshalb als Krampfgifte bezeichnet und nach dem jeweiligen Hauptangriffspunkt am Rückenmark (Strychnin), der Medulla oblongata (z.B. Kampfer) oder am Stammhirn (Metrazol, Pikrotoxin) unterschieden (F.HAUSCHILD).

Zu den zentralen Analeptica im engeren Sinne zählen nur diejenigen Substanzen, welche unmittelbar am Zentralnervensystem angreifen. Eine Erregung oder Funktionssteigerung kann dabei einmal durch direkten Angriff an der Nervenzelle selbst erfolgen oder durch Lähmung zentraler Hemmungsbahnen. So ist zum Beispiel noch ungeklärt, weshalb zentrale Analeptica in nicht-toxischer Dosis als Weckmittel beim Narkoseschlaf dienen können. Ganz allgemein kann man Pharmaka, die das in seiner Funktion herabgesetzte Zentralnervensystem wiederbeleben, als Analeptica bezeichnen, wobei sich deren Wirkung auf motorische, sensorische und autonome Funktionen erstreckt, was sich insbesondere durch Belebung von Atmung, Kreislauf und einer gewissen Weckwirkung äußert.

Auf alle Teile des Zentralnervensystems wirkt Metrazol ("Cardiazol") und Nikethamid ("Coramin") etwa gleich stark. Metrazol wirkt in allen höheren Dosen als Krampfgift, während nach sehr großen Dosen Nikethamid den Krämpfen eine allgemeine Lähmung des zentralen Nervensystems folgt. Bei der Maus (Tabelle 1) beträgt die Krampfdosis bei intravenöser Injektion für Nikethamid 151 mg/kg; für Metrazol 33 mg/kg. Nikethamid wirkt also erheblich weniger krampfauslösend als Metrazol. Bei der in der Schizophreniebehandlung üblichen "Cardiazol-Schock-Therapie" wurde als minimale krampferregende Dosis für den Menschen ca. 5-7 mg/kg Metrazol angegeben (VAN MEDUNA).

	Atem-Stimulation Ratte mg/kg i. v.	Minimale toxische Dosis Maus mg/kg i. v.	Therapeutische Breite
Metrazol	1,55	33 Kr	21
Nikethamid	4,30	151 Kr	35
Vanillinsäure- diäthylamid	9,30	12 Kr	1,3
Hpt 430	1,50	345 Depr	230

Tabelle 1: Atemanaleptische und minimal toxische Dosen von Hpt 430 und Vergleichssubstanzen⁺⁾ .

⁺⁾ Persönliche Mitteilung der Firma C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein.

Ein weiteres Kriterium ist der Antagonismus gegenüber den gebräuchlichen Narkotika und Hypnotika. Metrazol wirkt im Tierversuch stärker antagonistisch als Nikethamid (W.M.BOOKER und Mitarb., S.C.DAS, F.BÜHLER, F.HAHN, W.MASSION).

Die Beeinflußbarkeit des Atemzentrums ist durch die Krampfwirkung und durch lähmende Eigenschaften der Analeptika begrenzt; dennoch wird schon die normale Atmung im Tierversuch vertieft (K.GAUGER). Viel deutlicher sind die Wirkungen, wenn das Atemzentrum vorher durch Morphin, Barbitursäure und andere Narkotika herabgesetzt wurde (B.BEHRENS und E.REICHELT, F.HILDEBRAND). STEININGER und GAUBATZ wiesen ähnliche Wirkung spirometrisch beim Menschen nach. Das ist therapeutisch wichtig, z.B. bei Schlafmittelvergiftungen.

Die Kreislaufwirkung der zentralen Analeptika ist nicht einheitlich. Sie haben keine direkte Wirkung auf die Gefäßwand und das Herz, wie zuerst angenommen wurde (W.WIECHOWSKI, E.PFLAUM). Es wird ausschließlich das Vasomotorenzentrum im Sinne einer Stimulierung beeinflusst (F.HAUSCHILD, EICHLER und HILDEBRANDT, F.HAHN und Mitarb.).

Wenn hier auch nur die Rede von zentral angreifenden Analeptika ist, so muß doch daran erinnert werden, daß neben den zentral erregenden Substanzen diejenigen mit peripherem Angriff an den Gefäßen genannt werden müssen, z.B. Brenzkatechinabkömmlinge (Adrenalin und Adrenalinverwandte), das Hypophysenhinterlappenhormon Vasopressin oder die auch als Weckamine bezeichneten Amphetamine (Benzedrine und Pervitin), welche sowohl am Gefäßzentrum als auch an der Peripherie angreifen (G.A.ALLES, J.H.QUASTEL und P.I.G.MANN).

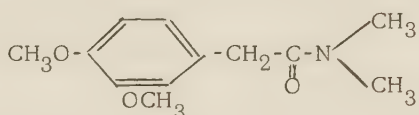
Nicht zuletzt müssen diejenigen Mittel erwähnt werden, welche reflektorisch von der Haut oder in analoger Weise von dem an der Teilungsstelle der Carotis gelegenen Glomus caroticum die Atmung anregen können. Das geschieht dann, wenn die im Glomus gelegenen Chemorezeptoren durch geeignete chemische Substanzen (z.B. Lobelin) gereizt werden. Kohlendioxyd zum Beispiel greift außer am Atemzentrum auch am Glomus caroticum an.

Über den Wirkungsmechanismus der zentralen Analeptika besteht noch keine Klarheit. Barbiturate, Äther und Alkohol hemmen die Oxydation von Glucose, Milchsäure, Brenztraubensäure und Glutaminsäure in Gehirnschnitten; Metrazol zum Beispiel soll den Sauerstoffverbrauch und damit die Glucoseverwertung wieder normalisieren, jedoch trifft diese Auffassung nicht bei

ähnlichen Substanzen zu, eventuell besteht eine Verdrängungsreaktion zwischen Narkotikum und Analeptikum (F.HAUSCHILD).

Im Vergleich zu einigen dieser Pharmaka wurden pharmakologische Untersuchungen der Firma C.H.Boehringer, Sohn, Ingelheim/Rhein, mit der Substanz Hpt 430 wegen seiner spezifischen Atemstimulationswirkung an verschiedenen Tieren vorgenommen.

Es handelt sich chemisch um Homoveratrumsäure-dimethylamid:



Die Verbindung hat ein Molekulargewicht von 223, liegt als nichtkristalline ölige Flüssigkeit vor und ist bis 10% in Wasser löslich. Der Kochpunkt beträgt 164°C.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, zeigten die pharmakologischen Untersuchungen⁴⁾ am Tier (Ratte, Maus, Hund, Katze, Kaninchen), daß Hpt 430 als Atemanaleptikum dem Metrazol vergleichbar ist, aber gegenüber Nikethamid und Vanillinsäurediäthylamid 3 bzw. 6 mal stärker wirkt. Dabei fiel die geringe Krampfwirkung im Gegensatz zu den anderen Substanzen auf. Daraus resultiert die günstige therapeutische Breite, die ja den Quotienten der minimal toxischen zur atemanaleptischen Dosis darstellt. In Tabelle 1 wird unter Atemstimulation etwa eine Atemminutenvolumen-Steigerung von 50% verstanden. Die Zunahme wird hauptsächlich durch das Atemzugvolumen, weniger durch die Atemfrequenz bestimmt. Als die minimal toxische Dosis wurde für Hpt 430 die motorische Koordinationsstörung eingesetzt, für die übrigen Substanzen die Krampfschwellendosis.

Der Blutdruck wird durch Hpt 430 unterschiedlich beeinflusst; bei Hunden trat in Morphin-Chloralose-Urethan-Narkose eine starke Tachycardie auf.

Abbildung 1 bzw. 2 zeigen außerdem die atemanregende Wirkung auf das durch Morphin und Hexobarbital-Natrium ("Evipan") geschädigte Atemzentrum.

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in den Laboratorien der Firma

⁴⁾ Persönliche Mitteilungen der Firma C.H.Boehringer, Sohn, Ingelheim/Rhein.

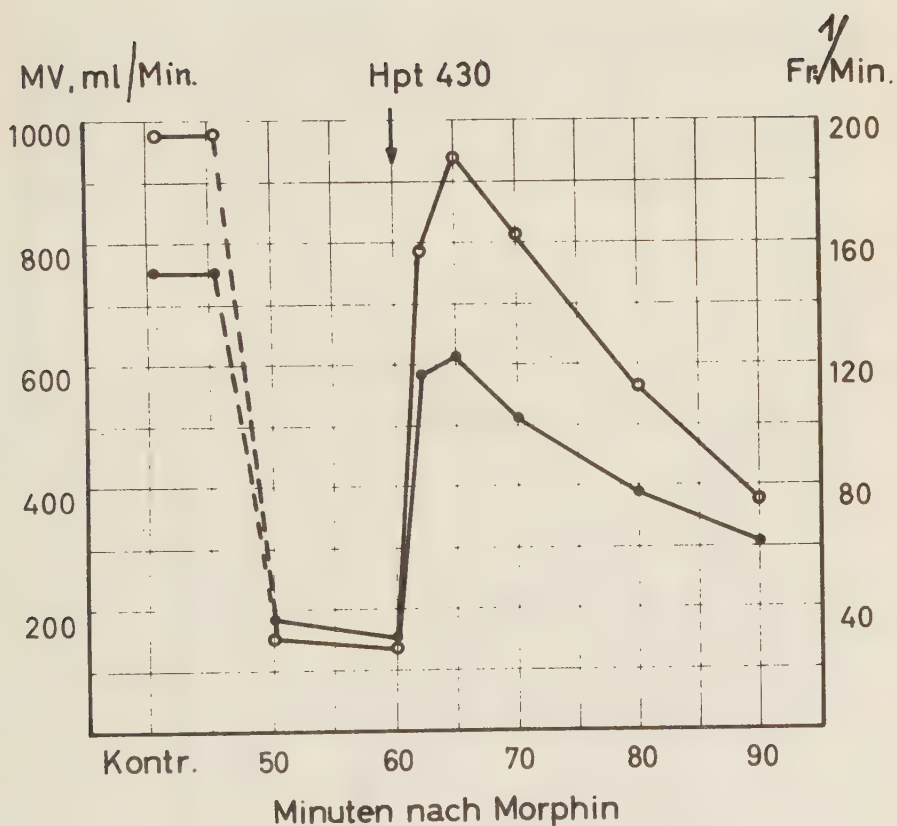


Abb. 1

Einfluß auf die Morphin-Atemdepression bei nicht narkotisierten Kaninchen. Durchschnittswerte von 5 Versuchen (5).

Ordinaten: links Atemminutenvolumen in ml (—●—).
rechts Atemfrequenz pro Minute (—○—).

Dosierung: Morphinsulfat, 4 mg/kg i. v.,
Hpt 430, 2 mg/kg i. v.

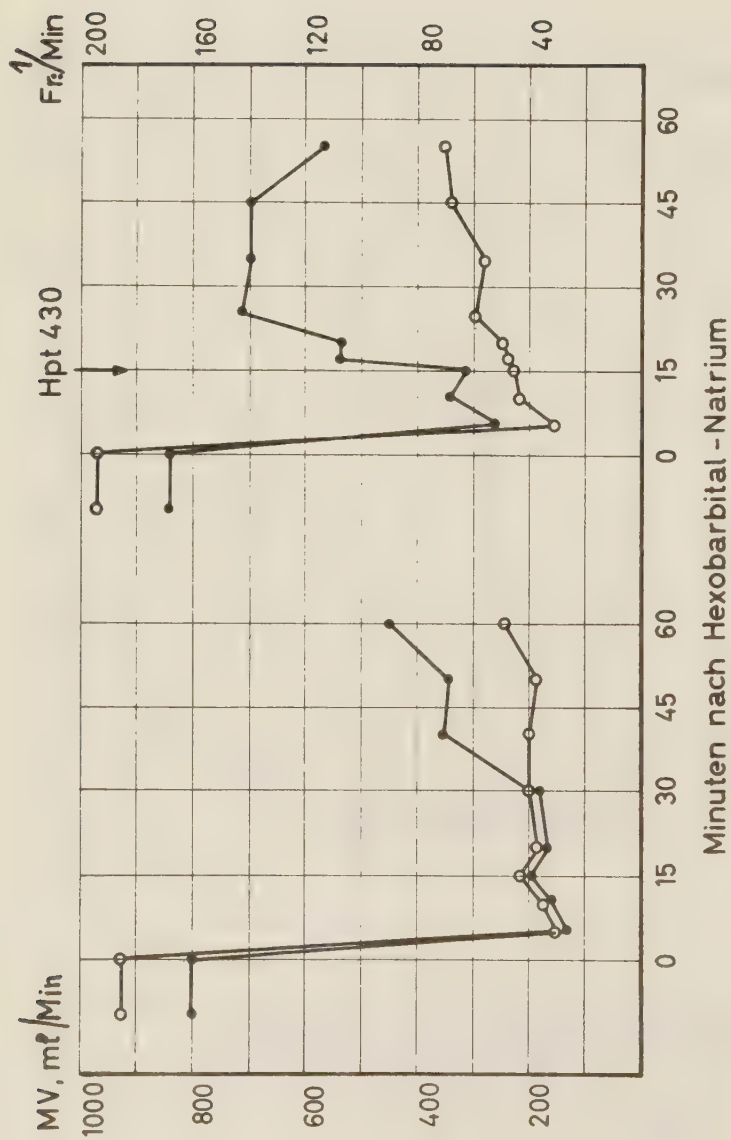


Abb. 2.

Atemdepression nach Hexobarbital-Natrium bei Kaninchen und deren Beeinflussung durch Hpt 430. Durchschnittswerte von 5 Versuchen (). (5)
 Ordinaten: links Atem-Minutenvolumen in ml (●—●), rechts Atemfrequenz/Mi. (○—○).
 Dosierung: Hexobarbital-Natrium, 60 mg/kg i. v.; Hpt 430, 2 mg/kg i. v.

C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein, nach den Methoden von I.H.GADDUM, O.KERN und C.A.WINTER vorgenommen.

Zeigen diese experimentellen Erprobungen am Versuchstier auch ausreichend positive Ergebnisse, so dürfen sie trotzdem nicht ohne Einschränkung bei einer klinischen Prüfung erwartet werden. Denn niemals wird das unter künstlichen Bedingungen geschaffene Experiment ohne weiteres auf den Menschen voll übertragbar sein. Es interessiert deshalb, ob und gegebenenfalls in welcher Weise Hpt 430 die Atemgrößen bei gesunden und kranken menschlichen Probanden zu verändern vermag.

METHODIK

Bei insgesamt 9 freiwilligen kreislaufgesunden Probanden (Studenten) im Alter zwischen 22 und 26 Jahren und 12 Kranken wurden in 34 Versuchen die Wirkungen auf den Kreislauf und die Atmung untersucht.

Die spirometrischen Atemgrößen wurden bei 8 Probanden in Form der Ruhe-spirometrie mit Hilfe des Spirographen "Pantestor" der Firma Dargatz, Hamburg, festgestellt (H.BARTELS und Mitarb.). Nach Registrierung der Atemgrößen am sitzenden Probanden wurden 10-50 mg Hpt 430 intravenös injiziert (im Verlauf von 60-75 Sekunden) und 5 Minuten später die Spirometrie wiederholt. Bei 3 dieser Probanden wurde außerdem an einem der nächsten Tage die spirometrische Untersuchung wiederholt, wobei 50 mg Hpt 430 oral verabreicht wurde und die spirometrische Untersuchung 30 Minuten nach der oralen Applikation vorgenommen wurde; Hpt 430 wurde dabei in Tropfenform gegeben (20 Tropfen = 50 mg).

Bei 12 Kranken mit Ventilationsstörungen wurde Hpt 430 in Dosen von 30 und 50 mg intravenös appliziert und ebenso wie bei den gesunden Probanden die spirometrischen Größen vor der Hpt 430-Gabe und 5 Minuten post injectionem bestimmt.

Bei 2 kreislaufgesunden Probanden wurden zur Prüfung der Frage, ob Hpt 430 in der Lage ist, die Leistungsfähigkeit des kardio-pulmonalen Systems zu steigern, außerdem vor und nach intravenöser Verabreichung von 50 mg ergospirometrische Untersuchungen (Universal-Ergometer Typ 333 der Firma A.Dargatz, Hamburg) vorgenommen.

Weiterhin wurde bei einem kreislaufgesunden Probanden die Wirkung von

Hpt 430 in intravenöser Darreichung auf den arteriellen Blutdruck (A.brachialis) mit Hilfe der fortlaufenden Blutdruckmessung nach der Methode von SCHROEDER überprüft.

In anderen Versuchen wurde mit Hilfe der Ruhespirometrie die Atmung in Hexobarbital-Natrium ("Evipan")-Narkose (WEESE, SCHMID) registriert. Hpt 430 wurde dabei in Dosen von jeweils 50 mg intravenös verabreicht und beobachtet, ob die Narkosedauer durch Hpt 430 eventuell beeinflusst wird; dabei wurden gleichzeitig die Pulsfrequenz und der Blutdruck (nach KOROT-KOW) bestimmt.

Schließlich wurde die Atemfrequenz und das Atemvolumen des liegenden Probanden nach subcutaner Applikation von 0,02 bzw. 0,03 g Morphinumhydrochloricum und nach intravenöser und intramuskulärer (50 mg) bzw. oraler (60 mg) Darreichung mit dem Spirographen "Pantestor" bestimmt.

Die Bezeichnungen bzw. Symbole der einzelnen Atemvolumina sind aus Abbildung 3 ersichtlich. Da Umgebungstemperatur, Barometerdruck und Wasserdampfsättigung von Tag zu Tag und an verschiedenen Orten veränderlich sind, wurden zu Vergleichszwecken die Volumina auf Standardbarometerdruck von 760 mm Hg, 0°C und Trockenheit mit Hilfe entsprechender Tabellen umgerechnet. Eine Berücksichtigung der Normalwerte ("Sollwert") nach Körpergröße, Alter, Gewicht und Geschlecht zum Vergleich mit den gemessenen Größen ("Ist-Wert") erschien bei der gegebenen Fragestellung als überflüssig. Die Volumina werden in Millilitern oder Litern angegeben (P.H.ROSSIER und Mitarb.).

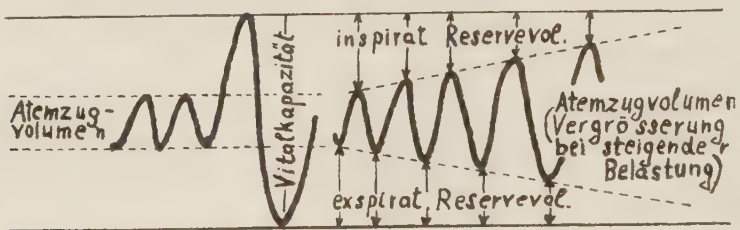


Abb. 3. Benennung und schematische Übersicht der Lungenvolumina nach Vorschlägen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin^{†)}

^{†)} Zur Normung der Nomenklatur und der Symbole von Atmungsgrößen. Konr.Zbl.Ges.inn.Med. 192, 1 (1958).

	<u>Normalwerte</u>
<u>Atemzugvolumen (AV)</u> (Volumen eines Atemzuges, gemessen in ml)	ca. 500 ml
<u>Atemfrequenz (AF)</u>	10-20 Atemzüge i.d. Minute
<u>Atemminutenvolumen (AMV)</u> (Atemzugvolumen in einer Minute, gemessen in Litern)	3,5 - 7 Ltr.
<u>Vitalkapazität (VK)</u> (Das nach maximaler Inspiration und tiefster Expiration gewonnene Volumen in Ltr.)	ca. 4,5 Ltr.
<u>inspiratorisches Reservevolumen</u> (Das Volumen, welches nach einer normalen Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann)	ca. 2500 ml
<u>expiratorisches Reservevolumen</u> (Das Volumen, welches nach einer normalen Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann)	ca. 1200 ml
<u>O₂-Aufnahme</u> (Sauerstoffverbrauch in der Minute)	ca. 250 ml/min.
<u>Atemäquivalent</u> (Beziehung zwischen Ventilation und Sauerstoffverbrauch. Der Quotient drückt aus, wieviel ml Luft pro ml O ₂ -Verbrauch ventiliert werden muß)	ca. 1,5 - 3,0

Neben den Mittelwerten mit den einfachen Standardabweichungen erfolgte die statistische Auswertung mittels des t-Tests bei paarweiser Anordnung (S.KOLLER). Dabei werden nur die Differenzen zwischen Ausgangswert und Versuchswert beobachtet, wodurch die Streuung zwischen den Versuchspersonen ausgeschaltet wird. Geprüft wird, ob die mittlere Differenz ($\bar{d}$) wesentlich größer ist als die Standardabweichung der mittleren Differenz ($\bar{s}_d$). Bestehen zwischen beiden Werten keine Unterschiede, so ist zu erwarten,

daß $\bar{d}$ nicht wesentlich größer ist als $s\bar{d}$. Erst wenn $\bar{d}$ wesentlich größer als $s\bar{d}$ ist, lassen sich Unterschiede nachweisen. Die Beurteilung der Quotienten $\bar{d}/s\bar{d}$ erfolgt nach der t-Verteilung mit $(d-1)$ Freiheitsgraden.

ERGEBNISSE

I. Ventilationsgrößen

A. In Ruhe

1) Gesunde Probanden

a) intravenöse Applikation

Die Untersuchungen mit Hilfe der Ruhespirometrie an 8 kreislaufgesunden Probanden müssen als Vorversuche hinsichtlich allgemeiner Wirkung und ungefährer Anfangsdosis von Hpt 430 aufgefaßt werden. Alle Atemvolumina, welche in Abbildung 3 zusammengestellt sind, wurden spiographisch registriert. Außerdem wurde der Blutdruck (nach KOROTKOW) und die Pulsfrequenz überwacht; auf eine Kreislaufmessung mittels der fortlaufenden Blutdruckmessung wird an anderer Stelle eingegangen.

5 Minuten nach intravenöser Gabe von 10-40 mg Hpt 430, innerhalb von 60-75 Sekunden injiziert, wurden die Atemwerte registriert; dabei erwies sich diese Wartezeit post injectionem auf Grund späterer Untersuchungen als unzumutbar, da die Wirkung unmittelbar nach der intravenösen Applikation eintritt, 5 Minuten post injectionem jedoch bereits weitgehend abgeklungen ist. Die quantitativen spiographischen Veränderungen der Atemgrößen durch Hpt 430 bei unterschiedlicher Dosierung sind in Tabelle 2 zusammengestellt, wobei allerdings nur Atemvolumen (AV), Atemfrequenz (AF) und die Vitalkapazität (VK) in der Zusammenstellung berücksichtigt wurden.

Die tabellarische Zusammenstellung macht deutlich, daß die Veränderung auf Grund von Hpt 430-Wirkung bei den gesunden Probanden uneinheitlich ist. Selbst bei einer Dosierung von 40 mg intravenös zeigt sich keine signifikante Vergrößerung der Atemvolumina; nur selten liegt bei den einzelnen Werten eine Steigerung von ca. 10% des Ausgangswertes vor, die aber schon allein durch die methodische Fehlerbreite der Bestimmung bedingt sein kann. Es muß aber bedacht werden, daß die Lungenvolumina eines gesunden Probanden quantitativ kaum zu erhöhen sein werden, es sei denn durch längeres Training und bei wiederholten Untersuchungen. Dieses Phänomen zeigte sich deutlich

bei einem Probanden, bei dem zu verschiedenen Zeiten diese Werte bestimmt wurden. Die Vitalkapazität differierte z.B. bis zu 50% von den vorher gemessenen Werten.

Aus diesem Grunde dürften die bei den Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse nicht zu einem Urteil hinsichtlich der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit eines Analeptikums angesehen werden; sondern sie dürfen nur als brauchbare Vorversuche angesehen werden. Diese Tests haben jedoch Einblick hinsichtlich einer eventuellen Wirksamkeit der Substanz Hpt 430 auf den gesunden menschlichen Organismus gegeben und erlaubten es, die später zu besprechenden Untersuchungen vorzunehmen.

Nach der intravenösen Injektion höherer Dosen (30-50 mg) wurden nur von einigen Probanden unangenehme subjektive Mißempfindungen angegeben, wie eine gewisse Benommenheit und ein stärkerer Kopfdruk. Außerdem trat eine vermehrte Salivation kurz nach der Injektion auf. Diese Mißempfindungen wurden noch nach mehreren Stunden verspürt. Reizempfindungen kamen an der Injektionsstelle selbst nicht zur Beobachtung.

	AV ml	AF 1/min	AMF ltr	VK ml
Ausgangswert	500	18	9	5050
10 mg Hpt 430 i. v.	800	15	9	4700
Ausgangswert	750	10	7,5	5300
15 mg Hpt 430 i. v.	800	11	8,8	5550
Ausgangswert	750	11	8,25	6000
15 mg Hpt 430 i. v.	800	9	7,2	6700
Ausgangswert	300	27	8,15	3500
20 mg Hpt 430 i. v.	350	25	8,7	3600
Ausgangswert	600	13	7,8	6925
30 mg Hpt 430 i. v.	675	14	9,45	9000
Ausgangswert	450	15	6,25	5000
30 mg Hpt 430 i. v.	450	15	6,25	5250
Ausgangswert	550	15	8,3	5550
40 mg Hpt 430 i. v.	400	18	14,4	5700
Ausgangswert	650	12	8,3	5150
40 mg Hpt 430 i. v.	650	15	9,7	5300

Tabelle 2:

Spirographisch ermittelte Atemvolumina bei 8 kreislaufgesunden Probanden nach unterschiedlicher Dosis von Hpt 430; intravenöse Injektion innerhalb 60 bis 75 Sekunden. Untersuchungsbeginn jeweils 5 Minuten post injectionem.

b) orale Applikation

Nach peroraler Applikation von 50 mg Hpt 430 bei drei gesunden Probanden ließ sich ebenfalls keine sichere Veränderung der Atemvolumina gegenüber den Ausgangswerten nach statistischen Berechnungen erkennen. In Tabelle 3 sind die Mittelwerte, die einfachen Standardfehler, die mittlere Differenz ($\bar{d}$), Standardabweichung der mittleren Differenz und der t-Wert errechnet (S.KOLLER).

	AV ml	AF 1/min	AMV ltr	VK ml
Ausgangswert	463,3 $\pm$ 39,4	14,6 $\pm$ 2,0	7,08 $\pm$ 0,29	5350,0 $\pm$ 484,6
40 mg Hpt 430 oral	588,3 $\pm$ 15,3	15,9 $\pm$ 2,45	7,48 $\pm$ 2,00	5316,3 $\pm$ 218,0
	$\bar{d}$ = 25,00	$\bar{d}$ = 1,3	$\bar{d}$ = 0,40	$\bar{d}$ = -33,33
	s $\bar{d}$ = 25,00	s $\bar{d}$ = 1,03	s $\bar{d}$ = 0,94	s $\bar{d}$ = 104,15
	t = 1,00	t = 1,30	t = 0,42	t = 0,32

Tabelle 3:

Mittelwerte, einfache Standardfehler, mittlerer Differenz ($\bar{d}$), Standardabweichung der mittleren Differenz (sd) und der t-Wert (t) von Atemvolumina vor sowie nach (maximale Abweichung gegenüber dem Ausgangswert) 50 mg Hpt 430 peroral bei 3 gesunden Probanden. Untersuchungsbeginn jeweils 30 Minuten nach oraler Gabe.

Die Verträglichkeit von Hpt 430 war bei oraler Applikation in allen Fällen gut. Es traten keine gastrointestinalen Störungen auf, und die subjektiven Mißempfindungen, wie sie von einigen Probanden kurz nach der intravenösen Darreichung angegeben wurden, kamen nicht zur Beobachtung.

2) Kranke mit Ventilationsstörungen; intravenöse Applikation

Um Verträglichkeit und Wirkung auf die Atmung an einer möglichst großen Zahl von Probanden zu prüfen, wurden insgesamt 12 Kranke mit Ventilationsstörungen unterschiedlicher Art spiographisch untersucht. 7 dieser 12 Kranken erhielten 30 mg und 5 Kranke 50 mg Hpt 430 intravenös. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, obwohl einige der Atemvolumina infolge der zugrunde liegenden Leiden (Lungenemphysem, Pneumonie, Asthma bronchiale, Bronchiektasen, Silikose) stark pathologisch verändert waren. So lag beispielsweise bei einem Kranken eine Atemfrequenz von über 20 Atemzügen pro Minute vor, die allein bereits ein hohes Atemminutenvolumen bedingt.

Wie aus Tabelle 4a und 4b ersichtlich ist, ließen sich auch bei der intravenösen Applikation mittels statistischer Auswertung keine Veränderungen der Versuchswerte gegenüber den Ausgangswerten erkennen. Allerdings darf nicht vergessen werden, daß häufig die Kranken bei der zweiten Untersuchung, also nach der Hpt 430-Gabe, durch die erste spiometrische Untersuchung etwas erschöpft waren. Mehrere Untersuchungen mußten deshalb abgebrochen werden. Außerdem setzten die spiometrischen Untersuchungen eine aktive Mitarbeit des Kranken voraus. Durch offene Diskrepanzen in den Ergebnissen mußte mitunter eine Täuschung angenommen werden, zumal einige Fälle zur Begutachtung der Klinik zugewiesen waren.

	AV ml	AF 1/min	AMV ltr	VK ml
Ausgangswert	580 $\pm$ 308	22,8 $\pm$ 7,5	13,84 $\pm$ 8,6	3280 $\pm$ 722,8
50 mg Hpt 430 i. v.	580 $\pm$ 381	22,2 $\pm$ 3,4	13,05 $\pm$ 5,7	2785 $\pm$ 483,2
$\bar{d}$ =	$\emptyset$	$\bar{d}$ = -0,60	$\bar{d}$ = -0,79	$\bar{d}$ = -495,00
s $\bar{d}$ =	$\emptyset$	s $\bar{d}$ = 1,33	s $\bar{d}$ = 1,66	s $\bar{d}$ = 216,22
t =	$\emptyset$	t = 0,45	t = 0,47	t = 2,28

Tabelle 4a:

Mittelwerte, einfache Stadardfehler, mittlere Differenz ($\bar{d}$), Standardabweichung der mittleren Differenz (s $\bar{d}$) und der t-Wert (t) von Atemvolumina vor sowie nach 50 mg Hpt 430 intravenös an insgesamt 5 Patienten. Injektionsdauer 60-75 Sekunden; Untersuchungsbeginn jeweils 5 Min. post injectionem.

	AV ml	AF 1 min	AMV ltr	VK ml
Ausgangswert	789,2 $\pm$ 434	17,1 $\pm$ 1,62	12,11 $\pm$ 3,82	3039,2 $\pm$ 867,3
30 mg Hpt 430 i. v.	838,4 $\pm$ 372,5	18,3 $\pm$ 1,35	14,21 $\pm$ 4,50	2960,6 $\pm$ 669,3
	$\bar{d}$ = 49,28	$\bar{d}$ = 1,14	$\bar{d}$ = 2,10	$\bar{d}$ = -78,57
	s $\bar{d}$ = 40,23	s $\bar{d}$ = 0,55	s $\bar{d}$ = 1,02	s $\bar{d}$ = 56,51
	t = 1,22	t = 2,07	t = 2,05	t = 1,39

Tabelle 4b:

Mittelwerte, einfache Standardfehler, mittlere Differenz ($\bar{d}$), Standardabweichung der mittleren Differenz (s $\bar{d}$) und der t-Wert (t) von Atemvolumina vor sowie nach 30 mg Hpt 430 (maximale Abweichung) intravenös an insgesamt 7 Patienten. Injektionsdauer 60-75 Sekunden. Untersuchungsbeginn jeweils 5 Minuten post injectionem.

B. Unter Belastung (gesunde Probanden)

Prüfungen der Ventilation unter dosierter Belastung ("Ergospirometrie") wurden bei zwei kreislaufgesunden Probanden am Fahrradergometer in Kombination mit dem Spirographen vorgenommen. Den Probanden wurde eine konstante, stufenlos einstellbare Arbeit abverlangt; die Leistung (Leistung = Arbeit pro Zeit), welche an dem Apparat jeweils eingestellt werden konnte, wurde in Watt umgerechnet. Da bekanntlich zwischen der Größe der geleisteten Arbeit und der Sauerstoffaufnahme pro Zeiteinheit beim gleichen gesunden Probanden eine lineare Beziehung besteht (G.LEHMANN), kann auch aus der gemessenen Sauerstoffaufnahme ein Schluß auf die geleistete Arbeit gezogen werden.

Nach 50 mg Hpt 430 intravenös innerhalb 60-70 Sekunden und einer Wartezeit von 5 Minuten post injectionem wurde unter der Belastung von 75, 100, 125 und 150 Watt im steady-state das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und die O₂-Aufnahme bestimmt und mit den Werten vor der Hpt 430-Gabe verglichen. Tabelle 5a und 5b zeigen die gefundenen Atemvolumina vor

und nach Hpt 430-Gabe. Dabei fällt auf, daß bei dem Probanden B sich das Atemäquivalent unter der Belastung nicht ändert.

Obwohl der Sauerstoffverbrauch pro Minute, bedingt durch die Leistungssteigerung, um etwa 300 - 500 ml bei der jeweiligen Mehrarbeit von 25 Watt zunimmt, was ungefähr den Angaben von LEHMANN entspricht, so bleibt der Quotient aus Atemminutenvolumen und O₂-Verbrauch ("Atemäquivalent") konstant. Die Atemvolumina liegen nach Hpt 430-Gabe bei den einzelnen Watt-Stufen um ca. 25% niedriger als vor Hpt 430-Applikation, wobei eine entsprechende Abnahme der Atemzugvolumina, in der Watt-Stufe von 150 Watt auch der Atemfrequenz, hierfür zusätzlich in Frage kommt.

	AV ml	AF Min	AMV ltr	O ₂ -Aufn. Min	A.-Äqu.
75 W	1700 (1750)	16 (18)	27,3 (31,5)	1300 (900)	2,1 (3,4)
100 W	2100 (2300)	18 (18)	36,7 (41,5)	1550 (1500)	2,5 (2,8)
125 W	2800 (2500)	19 (23)	53,0 (58,0)	1600 (1800)	3,0 (3,7)
150 W	2600 (2700)	30 (35)	91,0 (81,0)	2600 (1800)	3,3 (4,5)

Tabelle 5a

Proband A

	AV ml	AF Min	AMV ltr	O ₂ -Aufn. Min	A.-Äqu.
75 W	1000 (1200)	21 (24)	21 (30)	1280 (1100)	1,6 (2,7)
100 W	2000 (1400)	23 (25)	46,0 (35,0)	1960 (1580)	2,4 (2,2)
125 W	2450 (1600)	24 (25)	59,0 (40,0)	1980 (2200)	3,0 (2,7)
150 W	3000 (2600)	29 (26)	87,0 (67,5)	2550 (2500)	3,4 (2,7)

Tabelle 5b

Proband B

Tabelle 5a bzw. 5b zeigen die durch die Ergospirometrie ermittelten Atemvolumina von zwei kreislaufgesunden Probanden vor und nach 50 mg Hpt 430 intravenös. Injektionsdauer jeweils 60-75 Sekunden. Untersuchungsbeginn 5 Minuten post injectionem. Die in Klammern befindlichen Werte geben die Atemvolumina nach Hpt 430-Gabe an; die ergometrische Belastung ist in Watt ausgedrückt.

Die Atmung des Probanden B. ist also nach Hpt 430 ökonomischer geworden, wenn die Auffassung von LEHMANN zugrunde gelegt wird, nach der sich beim Gesunden das Verhältnis zwischen Atemminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme ("Atemäquivalent") unter Belastung trotz höheren O_2 -Verbrauches nicht ändern darf; bei einer Leistungszunahme von 1 Watt soll der O_2 -Verbrauch um 11,43 ml pro Minute ansteigen (LEHMANN).

Wenn diese Verbesserung der Atemökonomie auch nur bei dem Probanden B. erkennbar war, während bei dem Probanden A. gerade das Gegenteil zur Beobachtung kam, so darf in diesem Fall doch an eine Beeinflussung des Atemzentrums durch Hpt 430 gedacht werden.

II. Kreislaufwirkungen

Hpt 430 bewirkte bei Hunden in Morphin-Chloralose-Urethan-Narkose eine geringe dosisabhängige Blutdrucksenkung von ca. 2-3 Minuten Dauer. Die Herzfrequenz wurde dabei erheblich gesteigert, und zwar von 56 auf 130 Schl./Min. Die Dosis von Hpt 430 lag bei diesen Versuchen zwischen 5 und 35 mg/kg intravenös.

Bei einem kreislaufgesunden Probanden wurde mit Hilfe der fortlaufenden Blutdruckmessung nach der Methode von SCHROEDER an der A. brachialis Puls- und Blutdruckveränderung vor und nach Hpt 430 registriert. Es wurden 50 mg der Substanz intravenös verabfolgt (Injektionsdauer ca. 1 Min.), nachdem der Proband etwa 15 Minuten in Horizontallage verbracht hatte und konstante Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte eingetreten waren.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, war bei dem Probanden zunächst keine deutliche Pulsfrequenzänderung erkennbar, erst 3-4 Minuten nach Injektionsbeginn kam es jedoch zu einer Pulsfrequenzsteigerung bis zu 10 Schl./Min.

Der arterielle Blutdruck veränderte sich im Sinne einer sehr ausgedehnten und über längere Zeit anhaltenden Blutdrucksenkung von systolisch 20 und diastolisch 25 mm Hg, die bei Beendigung des Versuches fortbestand (Abb. 4 und 5).

	Puls	Blutdruck	
	Schl/Min.	syst.	diast.
Ausgangswert	63	125	75
30 Sek. nach Venenpkt.	64	125	75
1 Min. " "	66	120	70
2 " " "	66	115	60
3 " " "	68	110	50
4 " " "	74	105	50

Tabelle 6:

Pulsfrequenz und Blutdruck vor sowie nach 50 mg Hpt 430 intravenös an einem kreislaufgesunden Probanden. Injektionsdauer ca. 1 Minute.

III. Wirkung von Hpt 430 in der Barbituratnarkose

Die zentralerregenden Analeptica wirken antagonistisch gegenüber den dämpfenden Einflüssen der Narkotika, insbesondere auch der Barbitursäurederivate, und beeinflussen auf diese Weise sowohl die Narkosetiefe als auch die Narkosedauer (F.HAUSCHILD, F.HAHN, M.HENTSCHEL).

Versuche am Kaninchen (Abb.2) ließen erkennen, daß die durch Hexobarbital-Natrium ("Evipan") gehemmte Atmung durch Hpt 430 normalisiert wird, und zwar hauptsächlich infolge Vergrößerung des Atemzugvolumens. Das Atemminutenvolumen wurde dabei um 154% gesteigert, wenn Hpt 430 15 Minuten nach Hexobarbital-Natrium intravenös gegeben wurde. Die Atemfrequenz war somit in erster Linie auf eine Vertiefung der Atemzüge (Vergrößerung des Atemzugvolumens) zurückzuführen.

Diese günstige Beeinflussung der Hexobarbital-Atemdepression durch Hpt 430 beim Tier (Kaninchen) wurde bei einem kreislaufgesunden Probanden überprüft. Nachdem der Proband ca. 5 Minuten in Horizontallage verbracht und die Atmung sich normalisiert hatte, wurde 1,0 g Evipan-Natrium intravenös innerhalb 5 Minuten injiziert. Dabei war das Atemminutenvolumen bereits. 3-4 Minuten post injectionem deutlich von ca. 7 Litern um etwa 2,8 Liter (39%) auf 4,4 Liter (61% des Ausgangswertes) reduziert, wobei das Atemzug-

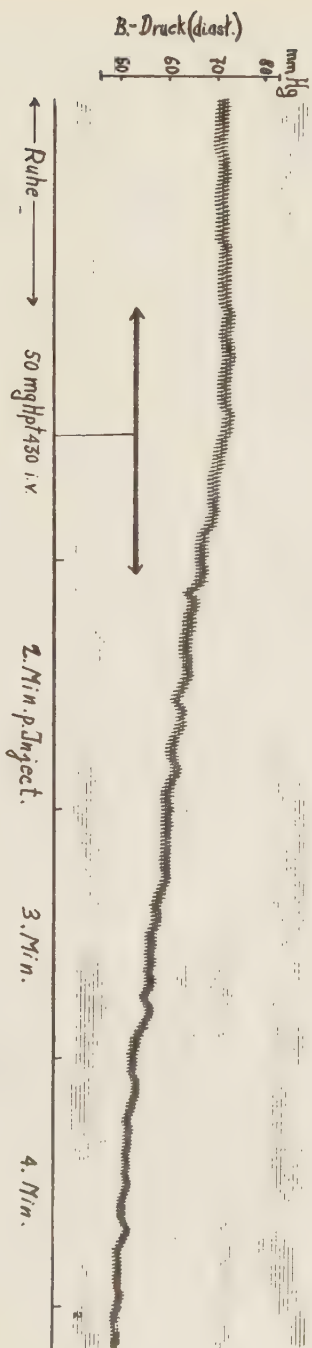


Abb. 4

Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz, registriert mit Hilfe der fortlaufenden Blutdruckmessung nach SCHROEDER (30) an der A. brachialis vor und nach 50 mg Hpt 430 i.v. (Injektionsdauer 1 Min.) bei dem Probanden H. D. (23 Jahre, Gew.: 65 kg). Zeitschreibung 2 sec.; Blutdruck während der Eichung: 120/70 mm Hg.

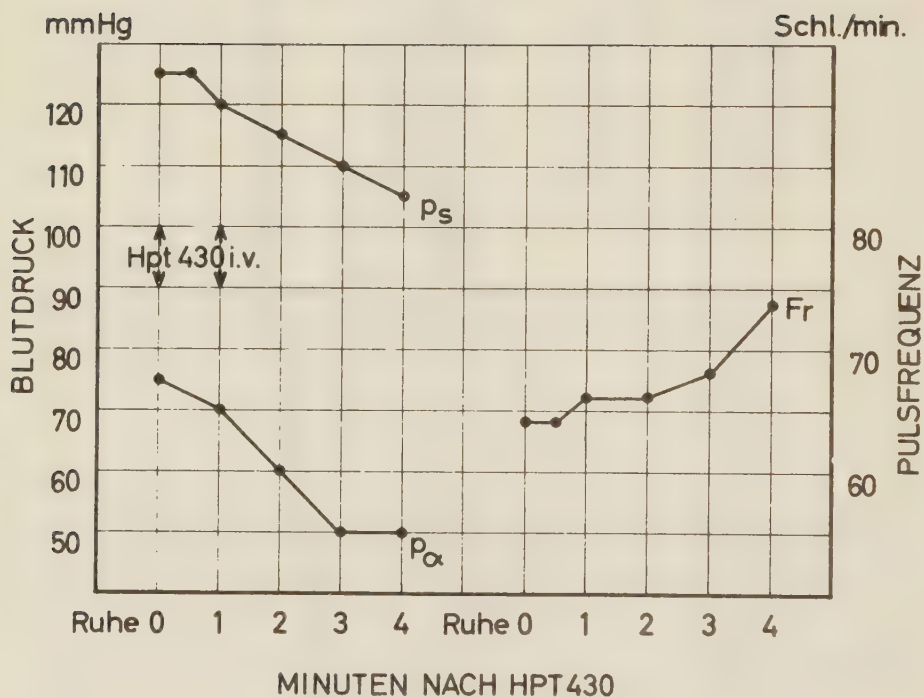


Abb. 5

Graphische Darstellung von Blutdruck und Pulsfrequenz der in Abbildung 4 wiedergegebenen Kurve vor und nach 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 1 Minute) bei dem Probanden H.D. (23 Jahre, Gew.: 65 kg)

P_d : diastolischer Druck.

P_s : systolischer Druck.

volumen nur um etwa 100 ml (18%) abnahm und die Frequenz nur noch 2/3 des Ausgangswertes betrug (Tab.7).

8 Minuten nach der Evipan-Injektion war ein Minimum des Atemminutenvolumens von 4,4 Litern erreicht; dann trat bei dem Probanden allerdings ein Exzitationsstadium auf, das zu einem plötzlichen Wiederanstieg des Atemminutenvolumens auf 7-10 Liter (100-139% des Ausgangswertes) führte (Tab.7; Abb.6 und 7). Die Exzitation hatte nach 6 Minuten das Maximum erreicht; 15 Minuten post injectionem verfiel der Proband in einen tiefen Schlaf mit einem reduzierten Atemminutenvolumen zwischen 5,9 und 6,5 Litern (etwa 86% des Ausgangswertes). Die Abbildung 6 zeigt deutlich die Periodik der Atmung im Schlaf mit relativ großem Atemzugvolumen und anschließender apnoeischer Pause. Die Atemfrequenz war dabei herabgesetzt und betrug nur ca. 2/3 der Atemfrequenz des wachen Probanden.

19 Minuten nach Evipan-Gabe wurden 50 mg Hpt 430 intravenös verabreicht (Injektionsdauer ca. 75 sec.). 1 Minute nach Beginn der Injektion war die Atmungskurve schon deutlich verändert, und das Atemminutenvolumen stieg um 750 ml auf 7 Liter an. Nach 2-3 Minuten post injectionem betrug das Atemminutenvolumen 9,5-9,75 Liter (54% Steigerung des vorher durch Evipan reduzierten Atemminutenvolumens), wobei neben einer Erhöhung des Atemzugvolumens um knapp 200ml die Atemfrequenz ihren Ausgangswert von 13-15 Atemzügen in der Minute wieder erreichte. Das Atemminutenvolumen schwankte in den ersten 6 Minuten nach Hpt 430-Gabe zwischen 9 und 9,6 Litern, während die Atemfrequenz von 14 Atemzügen in der ersten Minute auf 6-8 Atemzüge in der 5. Minute abnahm. Nach der 7. Minute erreichte das Atemminutenvolumen bei einer Frequenz von 10 Atemzügen in der Minute mit 11 Litern sein Maximum; das bedeutete eine Steigerung gegenüber dem Ausgangswert um 52% und eine Steigerung der Atmung um 76% gegenüber der Atemdepression durch Evipan. Die Steigerung des Atemminutenvolumens ist hierbei auf das starke Ansteigen des Atemzugvolumens auf über 1000 ml (Ausgangswert etwa 500 ml) bei einer Frequenz von 10 Atemzügen in der Minute (Ausgangswert 13-15) zurückzuführen. 7 Minuten nach der ersten Hpt 430-Gabe wurden nochmals 50 mg intravenös injiziert, wobei sich das Atemminutenvolumen in den ersten 6 Minuten auf einer Höhe zwischen 10 und 11 Litern bewegte; die Atemfrequenz stieg langsam von 11 auf 13 Atemzüge in der Minute an; das Atemzugvolumen schwankte zwischen 800 und 1000 ml. 7 Minuten nach der 2. Injektion erreichte das Atemminutenvolumen den höchsten Wert von 16,9 Litern bei einer Frequenz von 14 Atemzügen in der Minute und einem Atemzugvolumen von 1200 ml. Der

Versuch mußte dann wegen der subjektiven Mißempfindungen des Probanden, der völlig wach und ansprechbar geworden war, abgebrochen werden. Schon die Venenpunktion anläßlich der zweiten Injektion wurde von dem Probanden etwas wahrgenommen. Die Atemvolumina nach der zweiten Injektion entsprachen denjenigen einer Hyperventilation mit allen ihren Nebenwirkungen.

Der Sauerstoffverbrauch betrug bei Ruheatmung vor Evipan-Applikation etwa 300 ml/Min.; in der Evipan-Narkose lag er etwas niedriger, je nach Narkosetiefe zwischen 150 und 300 ml/Min. Nach der Injektion von Hpt 430 schwankte er zwischen 300 und 375 ml/Min.

Aus diesen Werten ergaben sich interessante Rückschlüsse auf das Atemäquivalent, welches ja die Beziehung zwischen Ventilation und Sauerstoffaufnahme festlegt. Bei der normalen Ruheatmung betrug es 2,3 - 2,5, je nach der jeweiligen Ventilation (AMV) und dem O_2 -Verbrauch. Diese Werte lagen im Normbereich. Während der Evipan-Natrium-Narkose wurden diese Werte naturgemäß kleiner, da sich einmal das Atemminutenvolumen um ca. 40% reduzierte und der O_2 -Verbrauch sehr variierte, im allgemeinen nicht entsprechend vermindert wurde.

Das Atemäquivalent sank auf 1,8 bis 2 ab. Nach Hpt 430-Gabe erhöhte sich die Ventilation um ca. 52% des Ausgangswertes bei nur geringem O_2 -Mehrverbrauch, und somit wurde auch der Wert für das Atemäquivalent auf 2,7 bis 2,85 erhöht. Infolge des hohen Atemvolumens von 16 Litern, welches kurz vor Abbruch der Untersuchung gemessen wurde, betrug das Atemäquivalent zu diesem Zeitpunkt 4,6.

Diese Werte bestätigen, daß das Atemäquivalent bei Störung der Ventilation durch Erregbarkeitserniedrigung des Atemzentrums, wie z.B. durch Barbituratvergiftungen, erniedrigt, bei Hyperventilation - um die es sich am Ende der Untersuchung handelte - vergrößert wird (H. BARTELS und Mitarb.).

Die Kreislaufgrößen - Blutdruck (nach KOROTKOW) und Pulsfrequenz - wurden während der spiographischen Untersuchung in kurzen Zeitabständen bestimmt. Der Blutdruck betrug in Ruhe und Horizontallage systolisch 140 bis 150 mm Hg und diastolisch 90 bis 100 mm Hg. In den ersten 6 Minuten nach der Evipan-Injektion kamen keine Blutdruckveränderungen zur Beobachtung; erst in der 14. Minute sank der systolische Blutdruck auf 135 mm Hg und der diastolische auf 85 mm Hg ab. Sonst blieb er während der Evipanwirkung konstant. Nach Hpt 430-Gabe ließen sich ebenfalls keine sicheren Blutdruckveränderungen feststellen.

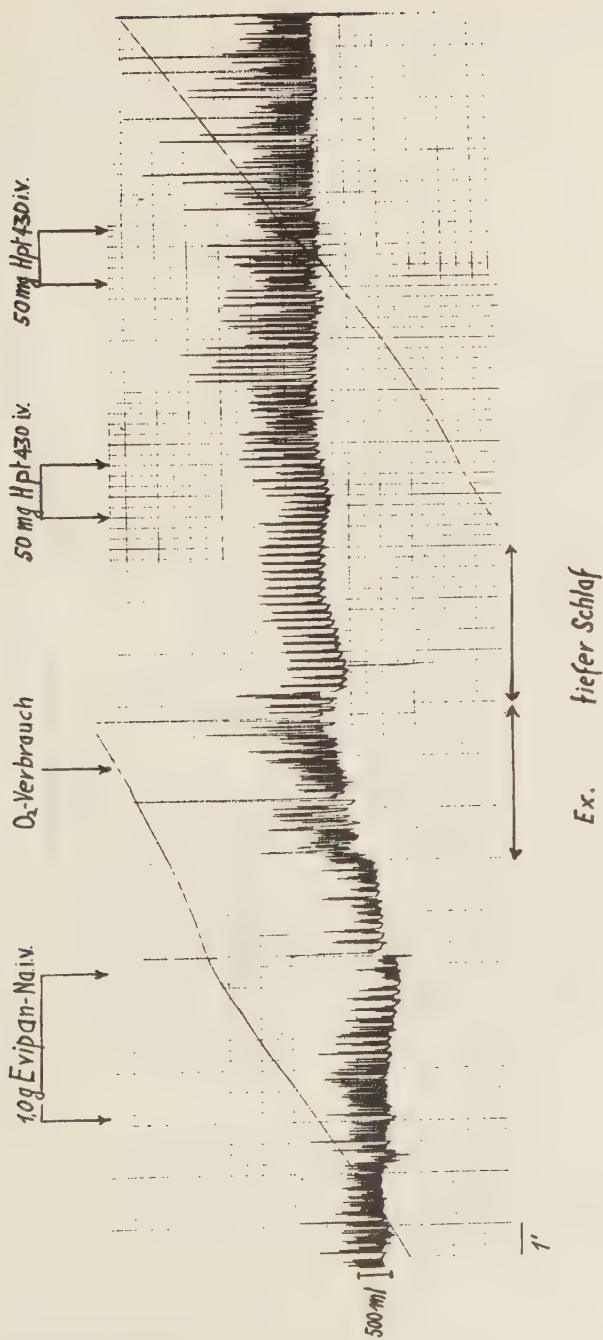


Abb. 6

Ruheespirographie eines gesunden Probanden (F.K., 25 Jahre; Gew.: 80 kg). Atemdepression durch 1,0 g Evipan-Natrium i. v. (Injektionsdauer 5 Min.). 19 Minuten nach Evipan-Gabe 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 75 sec.). 7 Min. nach der ersten intravenösen Gabe von Hpt 430 nochmals 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 75 sec.)
Ex.: Exzitationsstadium.

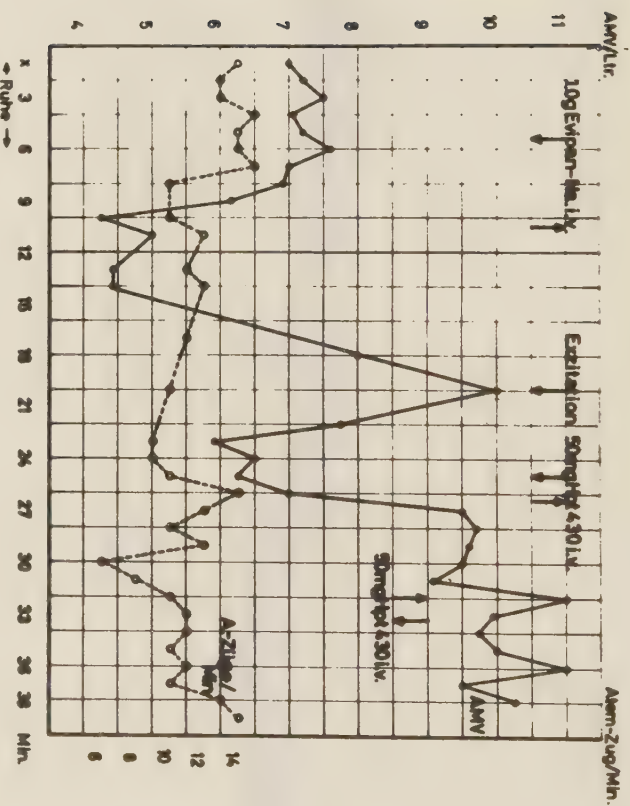


Abb. 7:

Graphische Darstellung des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz der im 25 Jahre, Gew.: 80 kg). Atemdepression durch 1,0 g Evipan-Natrium i. v. (Injektionsdauer 5 Min.). 19 Minuten nach Evipan-Gabe 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 75 sec.). 7 Minuten nach der ersten intravenösen Gabe von Hpt 430 nochmals 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 75 sec.)

	AMV ltr	AF 1/min	AV ml	O ₂ -Aufn. Min./ml	A. äq. A. äq.	Pu./ Min.
Ausgangswert	7,200	14	530	300	2,4	74
1 Min.p.1 g Ev.	7,000	15	465	350		90
2 " "	6,925	10	693			
3 " "	6,100	10	610			74
4 " "	4,360	10	436			
5 " "	5,000	12	435	200		
7 " "	4,400	11	400	190		
8 " "	4,437	12	364	250	1,8	68
11 " "	7,250	11	660	250	bis	
14 " "	10,000	10	1000		2,0	74
17 " "	5,930	9	660	150		68
18 " "	6,500	9	760	250		70
19 " "	6,250	10	625	300		68
1 Min.p.50 mg Hpt 430 i.v.	7,000	14	500	300		100
2 Min.p.Injekt.	9,500	12	790	290		
3 " "	9,750	10	975		2,7	100
4 " "	9,600	12	800	300	bis	
5 " "	9,550	6	1580		2,8	104
6 " "	9,15	8	1142	350		
7 " "	11,050	10	1105			108
1 Min.p.2.Inj. Hpt 430 i.v.	9,965	11	906	375		
2 " "	9,700	11	880	350		120
3 " "	10,000	10	1000		2,85	120
4 " "	11,000	11	1000			
5 " "	9,000	10	950	350		
6 " "	10,240	13	800			114
7 " "	16,900	14	1200	375	4,6	104

Tabelle 7: Spirographisch ermittelte Atemvolumina sowie Pulsfrequenz eines gesunden Probanden (F.K., 25 Jahre; Gew.: 80 kg) nach 1,0 g Evipan intravenös (Injektionsdauer 5 Minuten). 19 Minuten nach Evipan-Gabe 50 mg Hpt 430 i.v. (Injektionsdauer 75 sec.). 7 Minuten nach der ersten intravenösen Gabe von Hpt 430 nochmals 50 mg Hpt 430 i.v. (Injektionsdauer 75 sec.)

Bei Ruhe und Horizontallage schwankte die Pulsfrequenz des Probanden zwischen 70 und 80 Schl./Min. 1 Minute nach Evipan-Injektion war sie auf 90 Schl./Min. angestiegen (Venenpunktion!), um dann im Verlauf der Evipan-Natrium-Narkose um einen Mittelwert von 74 ± 6 Schl. pro Minute zu schwanken (Abb. 8). Vor der Hpt 430-Gabe betrug die Pulsfrequenz 70 Schl./Min.; 1 Minute post injectionem trat eine Pulsfrequenzbeschleunigung um 30 Schl./Min. auf 100 Schl./Min. auf, die sich relativ konstant auf dieser Höhe hielt. Nach der zweiten Injektion von Hpt 430 stieg die Pulsfrequenz weiter an und hatte nach der 1. Minute einen Wert von 108 Schl./Min., nach 3 Minuten ein Maximum von 120 Schl./Min. erreicht. Bei Abbruch der Untersuchung (13 Minuten nach der zweiten Injektion) betrug die Pulsfrequenz noch 105 Schl./Min.

Subjektive Empfindungen unangenehmer Art wurden während der Untersuchung trotz der relativ hohen Gabe von 100 mg Hpt 430 intravenös vom Probanden nicht verspürt. 1 ¹/₂ Stunden nach Beginn der Evipan-Natrium-Narkose war eine Nahrungsaufnahme ohne Nachwirkungen möglich. Die subjektiven Mißempfindungen, wie Kopfdruck und Benommenheit, die früher nach intravenöser Injektion von Hpt 430 gelegentlich zur Beobachtung gekommen waren, fehlten.

IV. Wirkung von Hpt 430 nach Atemdepression durch Morphin

1. Hpt 430 bei intravenöser Applikation

In gleicher Dosierung folgten dann spiographische Untersuchungen mit dem Atemanaleptikum Hpt 430 nach vorheriger Erregbarkeitsdämpfung durch Morphin. Kaninchenversuche (Abb. 1) hatten gezeigt, daß nach einer durch 4 mg/kg Morphinsulfat intravenös herbeigeführten Atemdepression 2 mg/kg Hpt 430 bei intravenöser Applikation in der Lage sind, Atemminutenvolumen und Atemfrequenz, die vorher erniedrigte gefunden worden waren, wieder auf etwa die Ausgangswerte zu erhöhen. Die Atemstimulation durch Hpt 430 betrug dabei nach Morphinvorbehandlung ca. 290% im Gegensatz zum unvorbehandelten Kaninchen, bei dem die Atemanregung durch Hpt 430 nur 60% betrug.

H. STEININGER und E. GAUBATZ konnten mit Hilfe anderer zentraler Analeptika (Metrazol) durch ähnliche spiographische Untersuchungen am Menschen die tierexperimentellen Ergebnisse bestätigen. Es erschien deshalb angezeigt

zu prüfen, ob Hpt 430 auch beim Menschen die durch Morphin erzwungene Atemdepression zu beseitigen vermag.

Zur Dämpfung der Atmung wurden einem Probanden 0,02 g Morphinum-hydrochloricum subcutan verabfolgt. 11 Minuten nach der Applikation war das Atemminutenvolumen bei gering eingeschränktem Atemzugvolumen und herabgesetzter Atemfrequenz vom Ausgangswert (8,24 Liter) um ca. 3 Liter auf den Wert 5,55 Liter abgefallen (Abb.9 und 10; Tab.8). Die Atemvolumina fielen anschließend mit geringfügigen Ausnahmen ziemlich stetig ab und erreichten nach 25 Minuten ein Minimum. Das Atemminutenvolumen betrug dann 4,2 Liter (51% des Ausgangswertes), das Atemzugvolumen ca. 300 ml (66% des Ausgangswertes) und die Frequenz 14 Atemzüge in der Minute (78% des Ausgangswertes).

Unmittelbar vor der intravenösen Injektion von 50 mg Hpt 430 erfuhren die Atemvolumina einen Anstieg, der auf psychische Einflüsse durch die Injektionsvorbereitungen zurückzuführen war. Nach der Venenpunktion beruhigte sich die Atmung wieder; am Ende der Injektion, etwa 60 Sekunden nach Injektionsbeginn, stieg das Atemzugvolumen stark an, und das Atemminutenvolumen erreichte 1 Minute nach Injektionsende mit 9,7 Litern ein Maximum; das bedeutet eine Atemminutenvolumenzunahme von 5,7 Litern (= 136%) nach der Morphin-Atemdepression und 1,5 Litern (= 18%) gegenüber der Ausgangslage. Dabei trat merkwürdigerweise in der 1. Minute post injectionem eine ausgesprochene Atemfrequenzverminderung auf 10 Atemzüge in der Min. ein, die allerdings nach der 2. Minute post injectionem wieder völlig aufgehoben war. Die Frequenz schwankte dann bis zum Abbruch des Versuches (9 Minuten post injectionem) zwischen 11 und 16 Atemzügen in der Minute. Das Atemzugvolumen betrug 1 Minute nach der Injektion 975 ml, was eine Steigerung des Atemzugvolumens um 650 ml (= 225%) nach der Morphin-Atemdepression und um 517 ml gegenüber dem Ausgangswert bedeutet. 5 Minuten später war das Maximum der Atemstimulation erreicht; das Atemminutenvolumen betrug 11,3 Liter (Steigerung nach der Morphin-Gabe um 170%); die Frequenz von 14 Atemzügen in der Minute hatte keine Veränderung erfahren, so daß das Atemzugvolumen mit 810 ml zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine Steigerung von 170% gegenüber den Werten nach der Atemdepression erfuhr. Die Volumina überstiegen dabei außerdem die Ausgangswerte, und zwar das Atemminutenvolumen um 38%, das Atemzugvolumen um 74%. Nach 6 Minuten Hpt 430-Wirkung fielen sowohl das Atemzugvolumen als auch das Atemminutenvolumen ab, wobei kurz vor Abbruch des Versuches (9 Minuten nach der Injektion von Hpt 430) beide Werte nochmals eine geringe Steigerung aufwiesen.

Die Höhe des Sauerstoffverbrauchs war schwer zu beurteilen; anfänglich betrug er 300 - 400 ml in der Minute; während der Morphin-Wirkung lag dieser Wert niedriger und schwankte zwischen 220 und 300 ml/Min. In den ersten 2 Minuten nach Hpt 430-Gabe nahm der Sauerstoffverbrauch Werte zwischen 500 und 750 ml an; danach sank die O_2 -Aufnahme auf etwa 200 ml ab, um nach 5 Minuten wieder auf 600 ml anzusteigen. Am Ende der Untersuchung betrug der Sauerstoffverbrauch 200 ml. Ähnlich dem Evipan-Versuch verkleinerte sich das Atemäquivalent während der Morphin-Einwirkung um etwa die Hälfte (Ausgangswert 2,7); unter der Hpt 430-Stimulation erreichte das Atemäquivalent wieder den Ausgangswert (2,5 - 3,2).

Die Verträglichkeit von Hpt 430 in Kombination mit Morphin war ebenfalls schwer zu beurteilen. 9 Minuten nach Hpt 430-Gabe trat schwerer Brechreiz auf, der wahrscheinlich nicht nur auf das Morphin zurückgeführt werden kann, da gleiche Erscheinungen auch bei Untersuchungen mit Hpt 430 allein (ohne Morphinvorbehandlung) zur Beobachtung kamen.

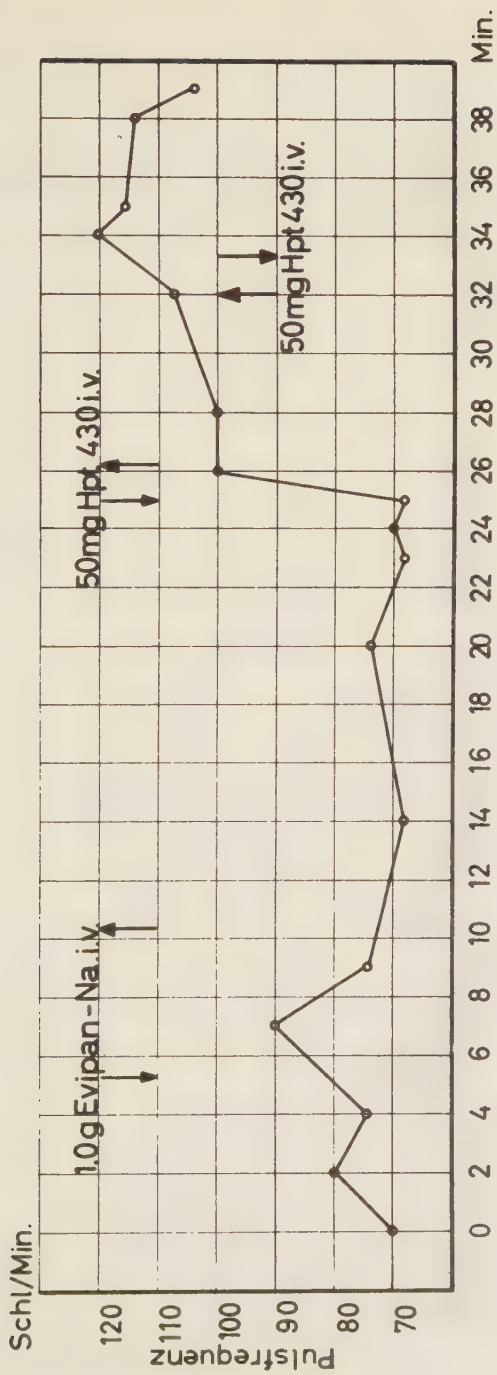


Abb. 8

Graphische Darstellung der Pulsfrequenzveränderung beim Probanden F. K. (25 Jahre, Gew.: 80 kg) nach 1,0 g Evipan-Natrium i. v.; Injektionsdauer 5 Minuten, 19 Minuten nach Evipan-Gabe 50 mg Hpt 430 i. v.; Injektionsdauer 75 sec. 7 Minuten nach der ersten intravenösen Gabe von Hpt 430 nochmals 50 mg Hpt 430 i. v.; Injektionsdauer 75 sec.

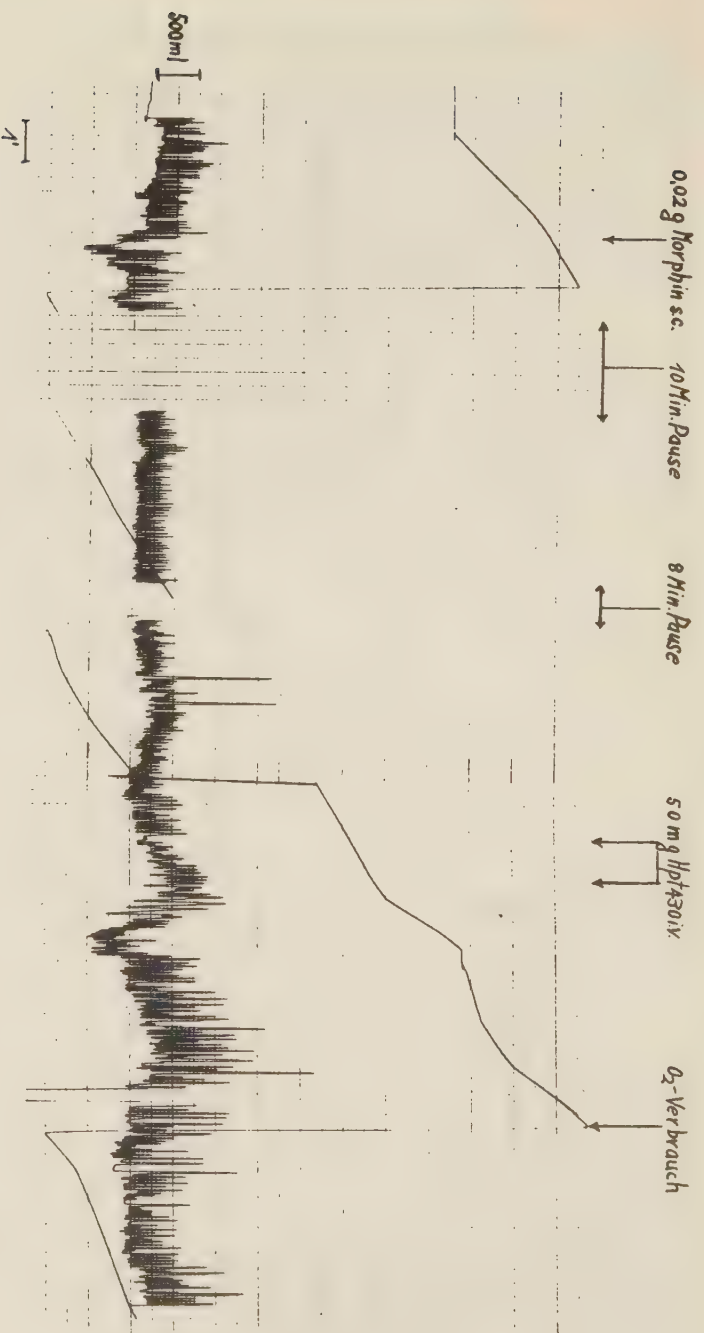


Abb. 9

Ruhespirographie eines gesunden Probanden (F.K., 25 Jahre; Gew.: 80 kg). Atemdepression durch 0,02 g Morphinum-hydrochloricum s. c.; 26 Minuten nach der Morphin-Gabe 50 mg Hpt 430 i. v. (Injektionsdauer 60 sec.)

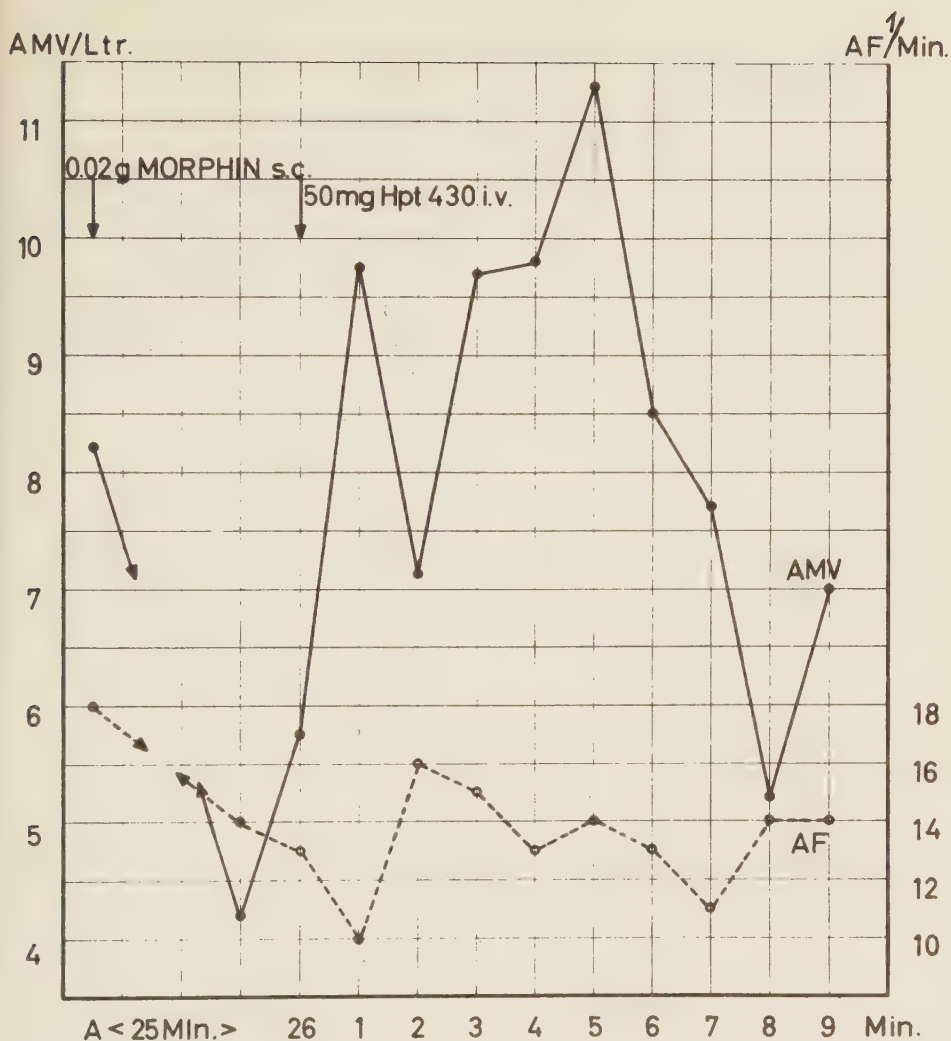


Abb. 10

Graphische Darstellung des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz der in Abb. 9 wiedergegebenen spiographischen Kurve. (Proband F.K., 25 Jahre; Gew.: 80 kg). Atemdepression durch 0,02 g Morphinum-hydrochloricum s.c. 26 Minuten nach der Morphin-Gabe Injektion von 50 mg Hpt 430 i.v. (Injektionsdauer 60 sec.)

A.: Ausgangswert

	AMV ltr	AF l/Min.	AV ml	O ₂ -Aufnahme ml/Min.
Ausgangswert	8,240	18	458	300
0,02 g Morphin s.c.				
10 Minuten Pause				
11 Min.p.inject.	5,550	15	403	350
12 " "	5,450	16	341	
13 " "	5,200	15	347	325
14 " "	5,250	15		325
8 Minuten Pause				
22 Min.p.inject.	4,850	16	303	220
23 " "	5,870	13	452	
24 " "	4,660	14	330	
25 " "	4,200	14	300	400
26 " "	5,850	13	450	
1 Min.p.50 mg Hpt 430 i.v.	9,750	10	975	500
2 " "	7,100	16	450	750
3 " "	9,790	15	625	175
4 " "	9,840	13	756	250
5 " "	11,325	14	810	600
6 " "	8,585	13	660	375
7 " "	7,750	11	704	300
8 " "	5,260	14	376	
9 " "	7,000	14	501	200

Tabelle 8:

Atemvolumina eines gesunden Probanden (F.K., 25 Jahre; Gew. 80 kg).
 Atemdepression durch 0,02 g Morphinum-hydrochloricum s.c.; 26 Minuten
 nach der Morphin-Gabe 50 mg Hpt 430 i.v. (Injektionsdauer 60 sec.).

2.) Hpt 430 bei intramuskulärer Applikation

Einem anderen Probanden wurde nach Morphin-Vorbehandlung Hpt 430 intramuskulär injiziert, um die Wirkung auf die Atmung zu prüfen. Allerdings wurde diesmal 0,03 g Morphin subcutan verabreicht; Hpt 430 wurde in gleicher Dosis von 50 mg intramuskulär (in 1 ml gelöst) appliziert.

Die Verringerung des Atemminutenvolumens betrug 15 Minuten nach der Morphin-Gabe 1,8 Liter (= 30% des Ausgangswertes von 6,27 Litern), wobei die Frequenz von 14 auf 9 Atemzüge in der Minute abnahm. Das Atemzugvolumen fand sich noch nicht reduziert. 31 Minuten nach der Morphin-Injektion hatten die Atemvolumina ein Minimum erreicht. Das Atemminutenvolumen betrug dann 3,55 Liter (= 57% des Ausgangswertes); das Atemzugvolumen 323 ml (= 72% des Ausgangswertes) und die Frequenz 11 Atemzüge in der Minute (= 79% des Ausgangswertes) (Abb.11 und 12; Tab.9).

Durch die Vorbereitung zur intramuskulären Injektion (der Proband mußte Seitenlage einnehmen) kam es kurz vor der Hpt 430-Gabe zu einem leichten Anstieg des Atemvolumina; 3 Minuten nach der intramuskulären Injektion trat jedoch wieder Beruhigung ein. 8 Minuten nach der intramuskulären Injektion von Hpt 430 kam es zu einer starken Atemanregung, wobei das Atemminutenvolumen auf 6,77 Liter, also um 2,64 Liter (= 64% gegenüber dem Zeitpunkt der Atemdepression) und um 0,5 Liter (= 8%) gegenüber der Ausgangslage anstieg (Abb.11 und 12; Tab.9). Gegenüber vorherigen Werten ergab sich für das Atemzugvolumen eine Steigerung von 94% bzw. von 37%. Auch hierbei kam es wie bei der intravenösen Injektion von Hpt 430 gleichzeitig mit der Atemminutenvolumen-Vergrößerung zu einer Atemfrequenzverminderung von 2 Atemzügen in der Minute, die aber bereits nach einer Minute wieder ausgeglichen war; die Atemfrequenz kehrte auf den Ausgangswert von 10-12 Atemzügen in der Minute zurück. Bei Abbruch des Versuches (13 Minuten nach der Hpt 430-Gabe) lagen die Atemvolumina noch über den Ausgangswerten.

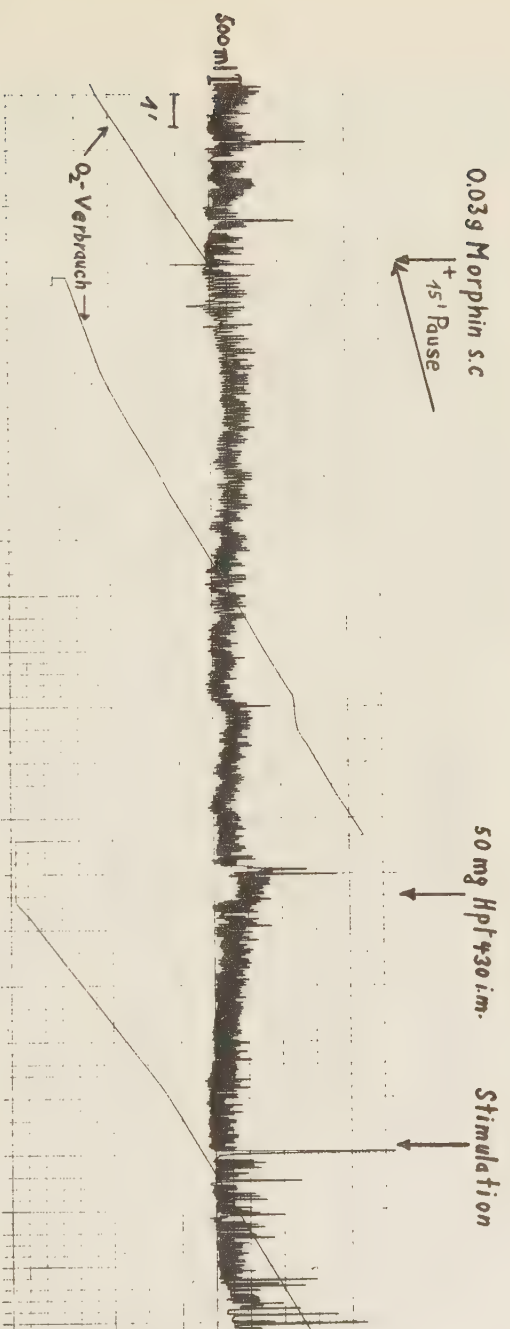


Abb. 11

Ruhepirographie eines gesunden Probanden (R. K., 24 Jahre, Gew.: 70 kg). Atemdepression durch 0,03 g Morphinum-hydrochloricum s. c. 32 Minuten nach der Morphin-Gabe 50 mg Hpt 430 i. m. 7 Minuten nach der intramuskulären Injektion von Hpt 430 Eintritt der Atemstimulation.

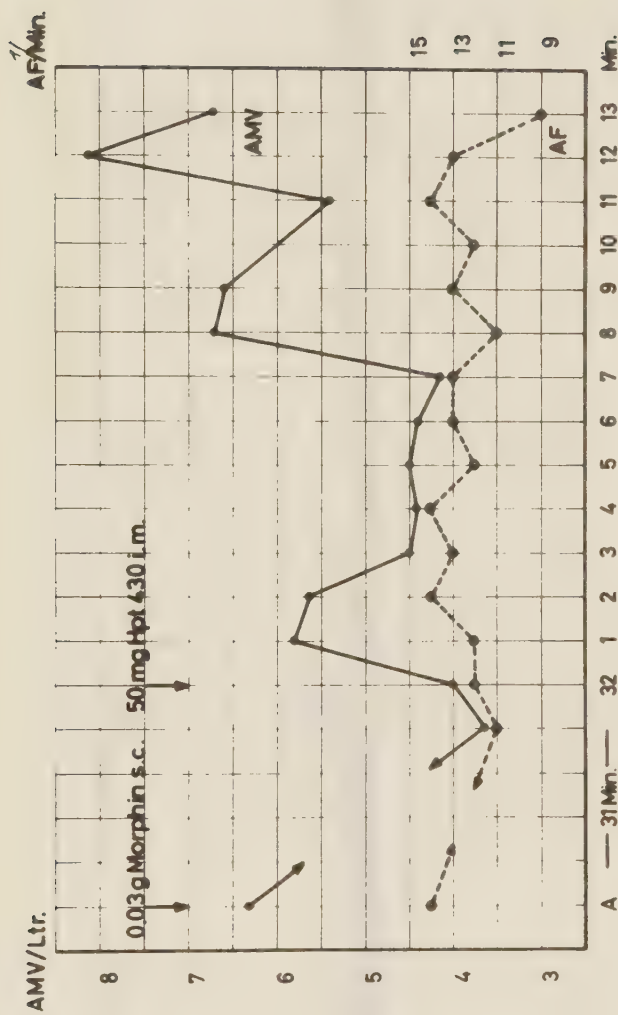


Abb. 12

Graphische Darstellung des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz der in Abb. 11 wiedergegebenen spiographischen Kurve. (Proband R. K., 24 Jahre; Gew.: 70 kg) Atemdepression durch 0,03 g Morphinum-hydrochloricum s. c. 32 Minuten nach der Morphin-Gabe 50 mg Hpt 430 i. m. 7 Minuten nach der intramuskulären Injektion von Hpt 430 Eintritt der Atemstimulation. A.: Ausgangswert.

	AMV ltr	AF l/Min.	AV ml	O ₂ -Aufnahme ml/Min.
Ausgangswert	6,270	14	450	325
0,02 g Morphin s.c.				
15 Min. Pause				
16 Min.p.inject.	4,400	9	489	
17 " "	3,670	9	408	175
18 " "	3,500	10	350	
19 " "	3,520	10	352	
20 " "	3,550	10	355	275
21 " "	3,800	11	345	
22 " "	3,480	10	348	300
23 " "	3,540	10	354	
24 " "	3,660	11	330	300
25 " "	3,900	11	355	
26 " "	2,650	11	332	300
27 " "	3,500	11	318	
28 " "	3,500	11	318	
29 " "	3,400	10	340	
30 " "	3,550	11	323	275
31 " "	3,550	11	323	300
32 " "	4,025	12	325	
1 Min.p.50 mg Hpt 430 i.m.				
2 " "	5,800	12	483	375
3 " "	5,600	14	400	
4 " "	4,550	13	350	
5 " "	4,440	14	317	400
6 " "	4,500	12	375	
7 " "	4,425	13	340	
8 " "	4,130	13	318	350
Wirkungseintritt				
8 " "	6,775			350
9 " "	6,630			
10 " "	6,100			
11 " "	5,480			300
12 " "	8,120			300
13 " "	6,700			

Tabelle 9 (Erklärungen siehe nächste Seite)

Tabelle 9:

Atemvolumina eines gesunden Probanden (R.K., 24 Jahre, Gew.: 70 kg).
Atemdepression durch 0,03 g Morphinum-hydrochloricum s.c. 32 Minuten
nach der Morphin-Gabe 50 mg Hpt 430 i.m. 7 Minuten nach der intramuskulären Injektion von Hpt 430 Eintritt der Atemstimulation.

Der Sauerstoffverbrauch blieb während des ganzen Versuches etwa konstant; er betrug vor der Morphin-Gabe 325 ml in der Minute, um dann unter der Morphin-Wirkung auf etwa 300 ml abzufallen; im Verlauf der Hpt 430-Atemstimulation schwankte er zwischen 300 und 350 ml in der Minute.

Auch bei diesem Probanden kam es zum Brechreiz und Erbrechen, so daß die Untersuchung abgebrochen werden mußte. Die intramuskuläre Injektion wurde reizlos vertragen; an der Injektionsstelle konnten keine Veränderungen festgestellt werden, während und nach der Injektion wurden keinerlei Schmerzen angegeben.

3.) Hpt 430 bei oraler Applikation

Um die Wirksamkeit der Substanz bei oraler Applikation im Vergleich zu den intravenösen und intramuskulären Gaben zu prüfen, wurde bei dem Probanden, bei dem die Untersuchung nach intravenöser Applikation durchgeführt worden war, der Versuch nach oraler Darreichung wiederholt. Die Spirographie wurde gleichfalls in Ruhe und nach 0,03 g Morphin subkutan durchgeführt. Dabei kam es unter dem Morphin wiederum zu einer Atemdepression. Anschließend wurden 60 mg Hpt 430 peroral (= 24 Tropfen) verabreicht und die Atmung 37 Minuten lang spirographisch registriert. Während dieser Zeitspanne veränderte sich die Atemkurve nicht, das Atemzugvolumen nahm sogar eher noch weiter ab, die Frequenz blieb konstant. Die Pulsfrequenz wurde ebenfalls während der Untersuchung gezählt; es kamen keine sicheren Veränderungen im Verlaufe des Versuches zur Beobachtung.

Es darf mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Dosis von 60 mg oral zu gering oder bis 37 Minuten nach der oralen Applikation bei dem nüchternen Probanden noch nicht in ausreichender Menge resorbiert worden war bzw. die Resorption zu langsam erfolgte, um einen ausreichend hohen Blutspiegel entstehen zu lassen.

Kurze Zeit nach der oralen D rreichung wurde ein pelziges Gefühl auf der Zunge verspürt; sonstige Störungen oder Mißempfindungen traten während der Untersuchung nicht auf. Eine Stunde nach Versuchsbeginn kam es allerdings ebenfalls zum Erbrechen.

DISKUSSION

Wie die Ruhespirometrie vor und in verschiedenen Zeitabständen nach der Verabreichung des zentralen Analeptikums Hpt 430 erkennen ließ, wirkt die Substanz am gesunden Menschen als Atemstimulans. Damit finden die tierexperimentellen Untersuchungen (Hund, Katze, Kaninchen) ihre Bestätigung; allerdings kamen dort auch bei nichtnarkotisierten Kaninchen atemanaleptische Wirkungen (etwa 60% gegenüber dem Ausgangswert) zur Beobachtung, während eine Atemstimulation beim Menschen nur dann objektiv nachgewiesen werden konnte, wenn das Atemzentrum vorher durch Hexobarbital-Natrium oder Morphin in seiner Erregbarkeit gedämpft worden war. Das normale Atemzentrum wurde auch nach höheren Dosen Hpt 430 (10-50 mg intravenös oder oral) in seiner Erregbarkeit nicht weiter gesteigert, wie die spirometrischen Untersuchungen bei gesunden und kranken Probanden gezeigt haben. Das in seiner Erregbarkeit nicht eingeschränkte Atemzentrum gesunder Menschen kann also durch Hpt 430 in der angewandten Dosierung offenbar nicht noch mehr stimuliert werden. Gleiches hat auch FASCHING mit Hilfe anderer Analeptika (Metrazol) feststellen können. Beachtenswert scheint jedoch eine der beiden spirometrischen Untersuchungen zu sein, bei der die Leistung (in Watt) nach Hpt 430 zwar nicht erhöht werden konnte, wobei aber nach Hpt 430-Gabe das Atemäquivalent unter der Belastung konstant blieb, während dasselbe vor der Hpt 430-Gabe größer wurde. Daraus darf geschlossen werden, daß in diesem Falle eine vorher weniger ökonomische Atmung durch Hpt 430 hinsichtlich ihrer Ökonomie verbessert werden konnte.

Schon STEININGER und GAUBATZ haben auf Grund ihrer Versuche eine Atemstimulation mit dem Analeptikum Metrazol nach vorheriger Atemdepression durch Morphin beobachten können; etwa 30 Minuten nach subkutaner Applikation waren dabei die durch Metrazol vergrößerten Atemvolumina zum Ausgangswert zurückgekehrt. Ähnliche Veränderungen hinsichtlich des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz zeigten sich bei der Untersuchung des einen gesunden Probanden nach intramuskulärer Injektion von Hpt 430 (Abb.11). Die Zunahme des Atemminutenvolumens um 64% über das durch

Morphin herbeigeführte Depressionsniveau bewirkte, daß das Atemminutenvolumen dann über demjenigen der normalen Ausgangsatmung lag. Dabei setzte die Atemanregung 7 Minuten nach der intramuskulären Applikation von Hpt 430 plötzlich ein, während bei der Untersuchung nach intravenöser Injektion einer gleichen Menge Hpt 430 bei dem anderen Probanden die Wirkung noch während bzw. unmittelbar nach der Injektion objektiv nachgewiesen werden konnte. Die Atemstimulation um 136% gegenüber dem Zustand in der Atemdepression war hier doppelt so groß wie diejenige bei intramuskulärer Injektion; der Ausgangswert wurde gleichfalls in noch größerem Ausmaß überschritten.

Merkwürdigerweise zeigen die beiden Kurven (Abb.10 bzw. 12) der Atemvolumina zwei Maxima mit einem jeweilig folgenden Minimum, welches unter dem Ausgangswert liegt. Dieser niedrige Wert trat bei der intravenösen Applikationsart schon eine Minute post injectionem auf, während er bei der intramuskulären Gabe erst nach 4 Minuten erreicht war. Die Minima kamen dadurch zustande, daß die Atemzugvolumen wieder um etwa die Hälfte kleiner wurden (bei der intravenösen Gabe schneller als bei der intramuskulären), wobei die Atemfrequenz auf den Ausgangswert der normalen Atmung abfiel. Ein Wiederanstieg der Atemzugvolumina gegenüber der Ausgangslage bei unveränderter Atemfrequenz bedingt die zweiten Maxima des Atemzugvolumens, das dann um 130% (intramuskulär) bzw. 170% (intravenös) vergrößert gefunden wurde. Die Steigerung des Atemzugvolumens über den Ausgangswert und die Normalisierung der Atemfrequenz beim Menschen nach der Morphin-Gabe erreichten prozentual zwar nicht diejenigen Werte der Kaninchenversuche (293% Stimulation nach der Morphin-Atemdepression und 62% bei unvorbehandelten Kaninchen), die Art der atemanaleptischen Wirkungsweise war jedoch bezüglich des Atemzugvolumens qualitativ durchaus vergleichbar.

Die atemstimulierende Wirkung des Hpt 430 auf ein durch Hexobarbital-Natrium ("Evipan") gelähmtes Atemzentrum des Menschen läßt ein etwas anderes Bild erkennen. Hier kam es gleichfalls sofort nach der ersten intravenösen Injektion von Hpt 430 (50 mg) zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens um 54% gegenüber dem Ausgangswert (erster Gipfel der Kurve in Abb.7), und bei den Morphin-Versuchen deutet sich ebenfalls ein Abfall der Kurven während der ersten 4 Minuten post injectionem an, die durch eine allmähliche Verminderung der nach der Injektion schnell angestiegenen Atemfrequenz bedingt war.

Das Atemzugvolumen dagegen stieg nur relativ langsam an. Dabei fiel auf, daß die Verkleinerung des Atemzugvolumens in der Atemdepression nicht so

ausgeprägt war wie bei der Untersuchung mit Morphin. Dennoch kam hier eine umgekehrte Stimulation durch Hpt 430 hinsichtlich der Frequenz und des Atemzugvolumens zur Beobachtung. Die Atemfrequenz nahm nach der Injektion sofort zu, blieb dann in den folgenden 3 Minuten unverändert hoch und erreichte erst nach dieser Zeit wieder die Frequenz der Evipan-Atemdepression. Das Atemzugvolumen stieg dagegen nach der Hpt 430-Gabe langsam an, so daß das Atemminutenvolumen ein nochmaliges Maximum mit einer Steigerung von 76% (zweiter Gipfel) gegenüber dem Ausgangswert erreichte. Nach erneuter Hpt 430-Gabe stieg auch die Atemfrequenz unter Beibehaltung des großen Atemzugvolumens zum Ausgangswert an. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die Beobachtung im Hexobarbital-Schlaf am Kaninchen, bei denen sich die Atemstimulation im Gegensatz zu den Morphin-Versuchen, bei welchen die Frequenzsteigerung im Vordergrund stand, ebenfalls in erster Linie auf eine Vertiefung der Atemzüge auswirkte.

Bei der peroralen Anwendung von Hpt 430 in einer Dosis von 60 mg (= 25 Tropfen) kamen sowohl bei normalen gesunden Probanden als auch nach Morphin-Atemdepression in den ersten 35 Minuten nach der Applikation keine objektiv faßbaren Veränderungen der Atemvolumina zur Beobachtung. Es muß angenommen werden, daß diese Dosis zu gering ist, um einen ausreichend hohen Blutspiegel entstehen zu lassen, der zu einer Stimulierung des Atemzentrums erforderlich scheint.

Der arterielle Blutdruck veränderte sich nach intravenöser Gabe von Hpt 430 bei einem gesunden Probanden im Sinne einer sehr ausgedehnten und über längere Zeit anhaltenden Blutdrucksenkung (systolisch 20, diastolisch 25 mm Hg), die bis zum Abbruch des Versuches (4 Minuten post injectionem) anhielt (Abb.4 und 5).

Pulsfrequenzveränderungen während der spiographischen Untersuchungen konnten nicht festgestellt werden; dagegen fanden sich bei der fortlaufenden Blutdruckmessung Pulsfrequenzsteigerungen bis zu etwa 10 Schlägen in der Minute; gleichartige Pulsfrequenzsteigerungen kamen auch bei den Evipan-Versuchen (Abb.8) zur Beobachtung, wobei nach der ersten Injektion von 50 mg Hpt 430 die Zunahme der Pulsfrequenz 20 Schläge in der Minute betrug. Die zweite Injektion (50 mg) bewirkte eine weitere Steigerung bis zu 40 Schlägen in der Minute, wobei der systolische und diastolische Blutdruck konstant blieb.

Die Sauerstoffaufnahme pro Minute nahm nach Hpt 430 stärker zu als das Atemminutenvolumen, wenn vorher die Atmung gedämpft worden war; nach intravenöser Applikation stieg sie im Morphin-Versuch

um das Doppelte an. Das Atemäquivalent und damit die Ökonomie der Atmung wurde dadurch verbessert.

Die subjektive Verträglichkeit der Substanz war unterschiedlich; bei der oralen Darreichung kamen in keinem Fall Nebenwirkungen zur Beobachtung; dagegen wurden nach der intravenösen und intramuskulären Gabe in höheren Dosen (30-50 mg) von einigen Probanden subjektive Mißempfindungen angegeben, die sich in einer gewissen Benommenheit und einem Kopfdruck äußerten. Häufig kam es auch zu einer vermehrten Salivation nach der intravenösen Injektion. Außerdem entstand das Gefühl einer Leistungsminderung, zum Teil verschwanden diese Mißempfindungen erst im Verlauf einiger Stunden. Ergometrische Untersuchungen mußten teilweise wegen dieser subjektiven Nebenwirkungen unterbleiben. Reizempfindungen kamen an der Injektionsstelle selbst oder in ihrer Umgebung nicht zur Beobachtung. Von der Mehrzahl der Probanden wurden allerdings keine subjektiven Mißempfindungen berichtet; desgleichen wurden objektive Nebenwirkungen auch nicht nach höheren Dosen beobachtet.

An der zentral-nervös erregenden Wirkung von Hpt 430 kann auf Grund der durchgeführten Versuche kaum ein Zweifel bestehen. Dabei wird offenbar in erster Linie das Atemzentrum beeinflusst, wie das deutliche Anwachsen der Atemvolumina erkennen läßt, nachdem das Atemzentrum vorher durch Morphin oder Narkotika (Barbiturate) gedämpft worden war. Eine Stimulation des unbeeinflussten Atemzentrums konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Es muß dabei die Frage offen bleiben, ob eine Erregung des Atemzentrums durch Hpt 430 auch indirekt über die Chemorezeptoren im Globus caroticum möglich ist.

Die bei einigen Versuchen beobachtete geringgradige Blutdrucksenkung und die oftmals gleichzeitige Übelkeit (Nausea) mit Brechreiz und Speichelfluß darf mit der räumlichen Nähe der die Atmung regulierenden Zentren und bestimmten Teilen (parasympathischen Anteile) des Kerns des N. vagus im Stammhirn erklärt werden. Durch die enge Nachbarschaft dieser Zentren mit dem Atemzentrum erscheint es möglich, daß eine durch Hpt 430 hervorgerufene Erregung auch diese Zentren erreicht und auf diese Weise (erhöhte Vagotonie) zu Blutdrucksenkung, Nausea und Speichelfluß führt. Bekanntlich wird durch Morphin auch das Vaguszentrum erregt, so daß eventuell eine Potenzierung beider Substanzen entsteht. Diese Auffassung ist um so wahrscheinlicher, als es insbesondere nach Morphin-Vorbehandlung unter der Einwirkung von Hpt 430 in jedem Fall zu starkem Erbrechen kam. Auch die Vertiefung der Atmung läßt sich ohne Zwang auf eine Vagusreizung zurückführen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die in Tierversuchen zentral analeptisch wirkende Substanz Hpt 430 wurde bei 9 gesunden Probanden und 12 Kranken mit eingeschränkter Lungenfunktion hinsichtlich einer Stimulation der Atmung durch Bestimmung der Atemvolumina mit Hilfe eines Spirometers (Pantestor der Firma A.Dargatz, Hamburg) untersucht. Außerdem wurden mit Hilfe der fortlaufenden Blutdruckmessung nach SCHROEDER der arterielle Blutdruck und die Pulsfrequenz beobachtet.

Bei gesunden Menschen ließ sich nach intravenös und oral verabfolgten Dosen keine Wirkung des Hpt 430 auf die Atmung erkennen. Eine durch Morphin oder Barbiturate hervorgerufene Dämpfung der Atmung konnte durch Hpt 430 jedoch weitgehend ausgeglichen werden. Dabei trat nach der intravenösen Applikation die Wirkung rascher ein als bei der intramuskulären. Die orale Darreichung ließ keine objektivierbare Wirkung erkennen. Die Atemanregung war sowohl auf eine Vertiefung des Atemzugvolumens als auch auf eine Normalisierung der Frequenz zurückzuführen, die durch Morphin bzw. durch Evipan-Natrium eine Reduktion erfahren hatten.

Der Blutdruck wurde nach intravenöser Injektion in den meisten Fällen leicht gesenkt und die Pulsfrequenz etwas beschleunigt.

Die subjektive Verträglichkeit war uneinheitlich; die von einigen Probanden geäußerten Mißempfindungen wie Kopfdruk, Konzentrationsschwäche, übermäßige Speichelsekretion und Erbrechen deuten ebenfalls auf eine zentrale Wirkung von Hpt 430 (Vaguszentrum) hin.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALLES, G. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 30, 491 (1933)
- BARTELS, H.,
E. BÜCHERL,
C. HERTZ,
G. RODEWALD und
M. SCHWALM: Lungenfunktionsprüfung, Methoden und Beispiele
klinischer Anwendung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
- BEHRENS, B. und
E. REICHELT: Vergleich von Cardiazol und Coramin im Tier-
experiment. Klin. Wschr. 12, 1860 (1933)
- BOOKER, W. M.,
P. MOLANO und
Mitarb.: "Zitiert" nach HAUSCHILD.
Re-evaluation of effectiveness of metrazol as
analeptic agent during thiopental depression.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 98, 207-214 (1950)
- BÜHLER, F.: Zur Behandlung von Schlafmittelvergiftungen.
Med. Klinik 51, 1514 (1956)
- DAS, S. C.: "Zitiert" nach HAUSCHILD.
Antagonism of evipan by picrotoxin, coramin
and cardiazol.
Quart. J. Exper. Physiol. 29, 355-365 (1939)
- EICHLER und
HILDEBRANDT: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 116, 110 (1926)
- FASCHING, H.: Vergleichende Versuche über Kreislaufmittel
am Menschen.
Z. exper. Med. 14, 1543 (1935)
- FLAUM, E.: Kritik der Cardiazolwirkung.
Klin. Wschr. 14, 1543 (1935)
- GADDUM, J. H.: J. Physiol. 99, 257 (1941)
- GAUGER, K.: Vergleichende Untersuchungen zur analeptischen
Wirkung von Stickstoffverbindungen.
Inauguraldissertation, Tübingen 1932
- HAHN, F.: Über nützliche und schädliche Wirkungen der Ana-
leptica bei Schlafmittelvergiftungen.
Klin. Wschr. 32, 925 (1954)

- HAHN, F. und Mitarb.: Über den Mechanismus der Blutdruckwirkung zentraler Analeptica.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 209, 325 und 211, 223 (1950)
- HENTSCHEL, M.: Die Antidottherapie oder Schlafmittelvergiftung.
Münch. Med. Wschr. 98, 889 (1956)
- HAUSCHILD, E.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
3. Aufl. Leipzig 1961
- HILDEBRANDT, F.: Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid (Coramin).
Handbuch exper. Pharmak. Erg. -Band 5, 128 (1937)
- KERN, O.: Inauguraldissertation, Gießen 1954
- KNOEVENAGEL, F.: 1, 5-Diketone; Theoretischer Teil.
Liebigs Annal. d. Chemie 281, 46 (1894)
- KOLLER, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.
Hoppe/Thierfelder, 10. Aufl., Bd. II, Berlin-Göttingen-Heidelberg
- LEHMANN, G.: Der Calorienbedarf bei gewerblicher Arbeit.
Arbeitsphysiologie 14, 166 (1950)
- MASSION, W.: Analeptica bei Schlafmittelvergiftung.
Klin. Wschr. 33, 494 (1955)
- MEDUNA van: Cardiazol.
Psychiatr.-neur. Wschr. 37, 317 (1935)
- QUASTEL, J. H. und P. J. G. MANN: Benzedrine and brain metabolism.
Biochem. J. 34, 414 (1940)
- ROSSIER, P. H., A-BÜHLMANN und K. WEISINGER: Physiologie und Pathologie der Atmung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
- SCHMID, W.: Das Verhalten von Atmung und Kreislauf bei der Einleitung von Intubationsnarkosen und während der Intubation.
Inauguraldissertation, Heidelberg 1954

- SCHOEN, R.: Die praktische Bedeutung des Kampfers und der sogenannten Kampferersatzmittel.
Münch. Med. Wschr. 47, 1870 (1932)
- SCHROEDER, W.: Einfaches Gerät zur fortlaufenden Blutdruckregistrierung am Oberarm des Menschen.
Z. Exper. Med. 117, 645 (1951)
- STEININGER, H. und E. GAUBATZ: Vergleich der Wirkung von Cardiazol und Coramin auf das Atemzentrum des Menschen.
Klin. Wschr. 14, 159 und 827 (1935)
- WEESE, H.: Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel.
Dtsch. Med. Wschr. 1932
- WIECHOWSKI, W.: Über die neuen sog. Kampferersatzmittel (Cardiazol, Coramin und Hexeton).
Ther. Gegenwart 31, 123 (1929)
- WINTER, C. A.: J. Pharmacol. exper. Ther. 94, 7 (1948)

Herrn Professor Dr.med. R. Duesberg danke ich dafür, daß er mir Gelegenheit gegeben hat, in den Laboratorien seiner Klinik experimentell arbeiten zu können.

Herrn Professor Dr.med. H. Spitzbarth danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die wertvolle Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Dr. Dudeck danke ich für die Beratung bei den statistischen Berechnungen.

Außerdem bin ich Herrn Dr.med. Komenda für die Hilfsbereitschaft bei den Selbstversuchen sowie den Kommilitonen, die sich freiwillig den Untersuchungen unterzogen, zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 28. November 1936 wurde ich, Friedrich Wilhelm Walter Kuhn, als Sohn des Arztes Dr. med. Walter Kuhn und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Fickartz, in Penig/Sachsen geboren.

Vom Herbst 1943 bis Ende 1949 besuchte ich die Volksschule in Penig und anschließend nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Oldenburg i.O. das Alte Gymnasium in Oldenburg, wo ich im März 1958 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1958 in Marburg/Lahn und legte dort im Wintersemester 1960/61 die ärztliche Vorprüfung ab. Im ersten klinischen Semester immatrikulierte ich mich an der Universität Wien, anschließend im Wintersemester 1961/62 an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz. Hier beendete ich mein Studium im Juli 1964 mit dem Medizinischen Staatsexamen.

